УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125433** (13) **C2**

(51) МПК (2022.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 37/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2018 01854**

(22) Дата подання заявки: **21.07.2016**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **10.03.2022**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/196,170, 62/201,067, 62/355,302**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **23.07.2015, 04.08.2015, 27.06.2016**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.09.2018, Бюл.№ 18**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **09.03.2022, Бюл.№ 10**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2016/043267, 21.07.2016**

(72) Винахідник(и):
Сінґх Санджайа (US),
Пань Ці (US),
Барет Рейчел Ребека (US),
Джонсон Леслі С. (US),
Ґупта Панкадж (US),
Лоу Сара (US),
У Хайся (US)

(73) Володілець (володільці):
БЬОРІНҐЕР ІНҐЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ҐМБХ,
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany (DE),
МЕКРОУДЖЕНІКС, ІНК.,
9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, United States of America (US)

(74) Представник:
Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2013280256 A1, 24.10.2013
WO 2013177101 A2, 28.11.2013
Ding-Lei S.U. et al. Roles of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of SLE. Journal of biomedicine and biotechnology, 2013, vol. 2012, p. 1 - 15
WO 2012018687 A1, 09.02.2012
US 20100303777 A1, 02.12.2010
US 20140377269 A1, 26.12.2014
US 20140363444 A1, 11.12.2014
US 20030059937 A1, 27.03.2003
US 20110236388 A1, 29.09.2011
US 20100174053 A1, 03.07.2010
Queenie Lai Kwan Lam et al. Local BAFF gene silencing suppresses Th17-cell generation and ameliorates autoimmune arthritis, 2008, PNAS, Vol. 105, No. 39, P. 14993–14998
Vaheh Oganesyan et al. Structural characterization of a human Fc fragment engineered for extended serum half-life, Molecular Immunology, 2009, Vol. 46, No. 8-9, P. 1750-1755
US 20130129723 A1, 23.05.2013
US 20100028359 A1, 04.02.2010
US 20130330335 A1, 12.12.2013
US 20150017169 A1, 15.01.2015

(54) **НАЦІЛЕНА НА IL-23A І ФАКТОР АКТИВАЦІЇ В-ЛІМФОЦИТІВ (BAFF) СПОЛУКА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**

UA 125433 C2

(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки, специфічної до IL23A і BAFF, фармацевтичної композиції, яка містить вказану сполуку, застосування сполуки як медикаменту при лікуванні аутоімунного захворювання, застосування сполуки при лікуванні запального захворювання. Винахід також стосується нуклеїнової кислоти, вектора, клітини для продукування поліпептиду та способу продукування поліпептиду.

Перехресне посилання на споріднені заявки

У цій заявці заявляється пріоритет за датою подання відповідно до 35 U.S.C. §119 по попереднім заявкам США № 62/196170, яка подана 23 липня 2015 року; № 62/201067, яка подана 4 серпня 2015 року; і № 62/355302, яка подана 27 червня 2016 року, всі названі як "НАЦІЛЕНА НА ІЛ-23А І ФАКТОР АКТИВАЦІЇ В-ЛІМФОЦИТІВ (BAFF) СПОЛУКА, ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ", повний зміст кожної з яких включено в цей документ за допомогою посилання.

Рівень техніки

Запалення включає вроджену і адаптивну імунну відповідь, необхідну для боротьби з інфекцією. Проте, коли запалення стає неконтрольованим аутоімунним або аутозапальним захворюванням, може розвинутись нейродегенеративне захворювання і навіть рак. Відомо, що прозапальні цитокіни, такі як ІЛ1, ФАВЛ (фактор активації В-лімфоцитів, BAFF), ФНП (фактор некрозу пухлин)-альфа, ІЛ6, ІЛ12, ІЛ17, ІЛ18 і ІЛ23, беруть участь в запаленні і специфічних шляхах, які активують імунні клітини. Проте неясно, чи може або яким чином може інгібування одного або декількох з цих цитокінів вплинути на лікування аутоімунних або аутозапальних захворювань.

Інтерлейкін 23 (ІЛ23) являє собою гетеродимерний цитокін, який складається з двох субодиниць, p40 і p19. Субодиницю p19 також називають ІЛ-23А. Хоча субодиниця p19 унікальна для ІЛ23, субодиниця p40 використовується також цитокіном ІЛ12. ІЛ23 стає відомим як ключовий регулятор патогенних Т-хелперів 17 (Тх-17 (Th17)), γδ Т і вроджених лімфоїдних клітин (ВЛК (ILC)), які керують продукуванням ІЛ17, ІЛ22 та інших цитокінів, які призводять до місцевого запалення та ушкодження тканин. ІЛ23 сприяє посиленню експресії матриксної металопротеази MMP9, збільшує ангіогенез, зменшує інфільтрацію Т-клітин CD8+ і бере участь у розвитку злоякісних пухлин. Крім того, ІЛ23 в поєднанні з ІЛ6 і TGFβ1 стимулює наївні (naive) Т-лімфоцити CD4+ диференціюватися в клітини Тх-17 (Th17). У свою чергу, клітини Тх-17 (Th17) продукують ІЛ17, прозапальний цитокін, який підсилює праймування (priming) Т-лімфоцитів і стимулює продукування прозапальних цитокінів, таких як ІЛ1, ІЛ6, ФНП-альфа, NOS-2, а також індукує експресію хемокінів, які призводять до запалення і патогенезу хвороби. ІЛ23 проявляє свої ефекти через рецептор на клітинній поверхні, який складається з субодиниці ІЛ12β1 рецептора ІЛ12, яка працює разом з унікальною субодиницею ІЛ23R. Експресія ІЛ23R обмежується специфічними популяціями імунних клітин і зустрічається в основному на підкласах Т-клітин (αβ і γδ TCR+) і клітинах НК (натуральних кілерах).

У мишей генетична абляція гена ІЛ23p19 призводить до вибіркової втрати функції ІЛ23, яка супроводжується значно порушеними Т-залежними імунними відповідями, включаючи знижене продукування антигенспецифічних імуноглобулінів і порушені гіперчутливі відповіді уповільненого типу (Ghilardi N, et al. (2004) J. Immunol. 172(5): 2827-33). Нокаутні миші, які позбавлені або ІЛ23p40, або ІЛ23p19, або будь-якої субодиниці рецептора ІЛ23 (ІЛ23R і ІЛ12β1), проявляють менше виражені симптоми розсіяного склерозу, артриту і запального захворювання кишечника в тваринних моделях. Аналогічні результати були отримані із застосуванням антитіла, специфічного до ІЛ23p19 в EAE (експериментальний аутоімунний енцефаломієліт), і моделі коліту, викликаного Т-клітинами, додатково підтверджують роль ІЛ23 в умовах цих захворювань (Chen Y. et al. (2006) J. Clin. Invet. 116(5):1317–26; Elson CO. Et al. (2007) Gastroenterology 132(7): 2359-70). Це підкреслює важливість ІЛ23 при хронічному запаленні (Langowski et al. (2006) Nature 442 (7101): 461–5; Kikly K, et al. (2006) Curr. Opin. Immunol. 18 (6): 670–5). Крім того, підвищене продукування ІЛ23 розглядається як основний фактор запального артриту і запальних аутоімунних захворювань (Adamopoulos et al. (2011) J. Immunol. 187: 593-594; і Langris et al. (2005) J.Exp. Med. 201:233-240). Зв'язок між ІЛ23, його низхідним (в сигнальному шляху) цитокіном ІЛ22 і утворенням кісток була опублікована в модельній системі миші, в якій ІЛ23 надмірно експресується (Sherlock et al. (2012) Nat. Med. 18: 1069-76).

Фактор активації В-лімфоцитів (ФАВЛ (BAFF)) являє собою цитокін, який відноситься до надсімейства ліганду фактора некрозу пухлин (ФНП) і діє як ліганд для рецепторів ФАВЛ-Р (BAFF-R (BR3)), ТАЦІ (трансмембранний активатор і кальцієвий модулятор, та інтерактор циклофілінового ліганда, TACI) і АДВЛ (антиген дозрівання В-лімфоцитів, BCMA). Взаємодія між ФАВЛ (BAFF) і його рецепторами викликає сигнали, які є необхідними для утворення і підтримання В-клітин, які, в свою чергу, синтезують імуноглобуліни у відповідь на проникнення чужорідної речовини. Відповідні рівні ФАВЛ (BAFF) у пацієнта допомагають підтримувати нормальні рівні імунітету, тоді як неналежні рівні можуть призводити до імунодефіциту, а надмірні рівні можуть призводити до аномально високого рівня продукування антитіл. Коли пацієнт демонструє аутоімунну реакцію, він продукує антитіла проти тканин або органів власного тіла. Аутоімунні захворювання, включаючи червоний вовчак та ревматоїдний артрит, є

результатом надмірних рівнів ФАВЛ (BAFF) в організмі. Таким чином, важливо модулювати продукування ФАВЛ (BAFF) для лікування пацієнтів, які страждають такими захворюваннями.

ФАВЛ (BAFF) може існувати в трьох формах: зв'язаній з мембранною (мзФАВЛ (mbBAFF)), тримерній розчинній ФАВЛ (рФАВЛ (sBAFF)) і мультимерній формі, яка складається з 60 мономерів ФАВЛ (ФАВЛ 60мер (BAFF 60mer)). Порівняльна важливість різних форм ФАВЛ (BAFF) в нормальній фізіології та фізіології хвороби не зовсім зрозуміла. Як зазначено, ФАВЛ (BAFF) зв'язується з трьома рецепторами: ФАВЛР (BAFFR (BR3)), ТАЦІ (TACI) і АСВЛ (BCMA). Показано, що ліганд який індукує проліферацію (ІПЛ (APRIL)), споріднений член сімейства лігандів ФНП-рецептора, зв'язується з високою афінністю з ТАЦІ (TACI) і АСВЛ (BCMA). На відміну від високоафінної взаємодії ІПЛ (APRIL):АСВЛ (BCMA), взаємодія ФАВЛ (BAFF):АСВЛ (BCMA) має низьку афінність (1-2 мкм) і, як вважають, не відіграє важливої ролі in vivo (Bossen і Schneider, 2006).

Розчинний ФАВЛ (sBAFF) експресується на високих рівнях у осіб з системним червоним вовчаком (СЧВ) і в запалених органах-мішенях, таких як нирка. Розчинний ФАВЛ (sBAFF) служить критичним фактором для гомеостазу та виживання В-ліфмоцитів (Kalled et al., 2005; Mackay et al., 2003; Smith and Cancro, 2003; Patke et al., 2004). Утворення аутоантитіл ФАВЛ (BAFF)-залежними В-лімфоцитами призводить до появи клубочкових ІК-відкладень (ІК - імунний комплекс), спочатку на клубочковій базальній мембрані (КБМ (GBM)), мезангії та інтерстиціальній тканині в проксимальних трубчастих епітеліальних клітинах (ПТЕК (PTEC)). Такі ІК-відкладення призводять до зв'язування комплементу і активації нейтрофілів, що призводить до місцевого пошкодження нирки. Медіатори запалення (наприклад, ІЛ6, ІЛ8, MCP-1), які продукуються пошкодженими нирковими клітинами (МК (мезангіальними клітинами, МС), ПТЕК (PTEC), нирковими фібробластами, ендотеліальними клітинами), підтримують запальний цикл шляхом збільшення інфільтрації імунних клітин (наприклад, В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів, дендритних клітин, нейтрофілів і макрофагів).

Анти-ФАВЛ (BAFF)-моноклональне антитіло белімумаб (Benlysta®) володіє доведеною здатністю зменшувати утворення аутоантитіл і приносить значну користь пацієнтам з системним червоним вовчаком (СЧВ). Проте, ефективність белімумаб у пацієнтів з СЧВ в кращому випадку помірна, і є значні можливості для поліпшення (Furie et al., 2011). Тому залишається потреба в нових композиціях з підвищеною ефективністю для лікування і профілактики аутоімунних або запальних захворювань. Крім того, ідентифікація більш ефективних способів лікування повинна забезпечувати введення зменшених доз, а також більш низькі витрати, пов'язані з лікуванням.

Короткий опис суті винаходу

В цьому документі представлені сполуки, специфічні до ФАВЛ (BAFF) і ІЛ23А, композиції, які містять такі сполуки, а також способи їх застосування та їх отримання.

Аспекти розкриття винаходу відносяться до сполуки, яка містить перший поліпептид і другий поліпептид, причому:

(A) вказаний перший поліпептид містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга першого імуноглобуліну (VL1), специфічний до першого білка-мішені;

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга другого імуноглобуліну (VH2), специфічний до другого білка-мішені; і

(iii) шарнірну область, константну область 2 важкого ланцюга (CH2) і константну область 3 важкого ланцюга (CH3); і

(B) вказаний другий поліпептид містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга другого імуноглобуліну (VL2), специфічний до вказаного другого білка-мішені;

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга першого імуноглобуліну (VH1), специфічний до вказаного першого білка-мішені;

причому:

a) вказані VL1 і VH1 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний перший білок-мішень;

b) вказані VL2 і VH2 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний другий білок-мішень;

c) вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить тирозин в позиції 252, треонін в позиції 254 і глутамінову кислоту в позиції 256, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата; і

d) вказаний перший білок-мішень являє собою ФАВЛ (BAFF), а вказаний другий білок-мішень являє собою ІЛ-23А, або вказаний перший білок-мішень являє собою ІЛ-23А, а вказаний другий білок-мішень ФАВЛ (BAFF),

і при цьому:

(i) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:2, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:1, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(ii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:2 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:1; або

(iii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:85, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:84, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:4; або

(iv) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:85 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:84; або

(v) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:87, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:86, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(vi) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:87 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:86; або

(vii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:89, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:88, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(viii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:89 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:88; або

(ix) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:91, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:90, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(x) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:91 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:90.

У деяких варіантах реалізації, вказаний перший поліпептид додатково містить перший лінкер між вказаним VL1 і вказаним VH2, а вказаний другий поліпептид додатково містить другий лінкер між вказаним VL2 і вказаним VH1. У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер або вказаний другий лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер і вказаний другий лінкер містять амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший поліпептид додатково містить третій лінкер між вказаним VH2 або вказаним VL1 і шарнірною областю, а вказаний другий поліпептид додатково містить четвертий лінкер після вказаного VH1 (на його С-кінці) або вказаного VL2 (на його С-кінці). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82), і вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). В інших варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83), і вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82) або амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). В інших варіантах реалізації, вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82) або амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер містить амінокислотну послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72) або амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71). У деяких варіантах реалізації, вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71) або амінокислотну послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер містить амінокислотну послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72), а вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71).

У деяких варіантах реалізації, вказаний перший поліпептид додатково містить домен константної області 1 важкого ланцюга (CH1) між вказаним VH2 або вказаним VL1 (в залежності від конфігурації) і шарнірною областю, а вказаний другий поліпептид додатково містить домен константної області легкого ланцюга (CL) на С-кінці VH1 або VL2 (в залежності від конфігурації), при цьому вказаний CL і вказаний CH1 зв'язані разом через дисульфідний зв'язок з утворенням домену С1. У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер (між вказаним VL1 і вказаним VH2) або вказаний другий лінкер (між вказаним VL2 і вказаним VH1) містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер і вказаний другий лінкер містять амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID

NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший поліпептид додатково містить третій лінкер між вказаним VH2 або вказаним VL1 (в залежності від конфігурації) і вказаним CH1, а вказаний другий поліпептид додатково містить четвертий лінкер між вказаним VH1 або вказаним VL2 (в залежності від конфігурації) і вказаним CL. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер або вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність LGGGSG (SEQ ID NO:70). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і вказаний четвертий лінкер містять амінокислотну послідовність LGGGSG (SEQ ID NO:70). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і/або вказаний четвертий лінкер містять необов'язковий залишок цистеїну. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і/або вказаний четвертий лінкер містять амінокислотну послідовність GGCGGG (SEQ ID NO:135) або LGGCGGGS (SEQ ID NO:136).

У деяких варіантах реалізації, вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить аланін в позиціях 234 і аланін в позиції 235, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата, для типового антитіла.

У деяких варіантах реалізації, амінокислотну послідовність вказаної шарнірної області, вказаної константної області 2 важкого ланцюга (CH2) або вказаної константної області 3 важкого ланцюга (CH3) отримують з IgG1 або з IgG4. У деяких варіантах реалізації, вказана шарнірна область містить амінокислотну послідовність EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76). Шарнірна область SEQ ID NO:76 присутня, наприклад, в поліпептиді SEQ ID NO:5. В інших варіантах реалізації, шарнірна область містить амінокислотну послідовність LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130). Шарнірна область SEQ ID NO:130 присутня, наприклад, в поліпептиді SEQ ID NO:9. В інших варіантах реалізації, шарнірна область містить амінокислотну послідовність ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134). Шарнірна область SEQ ID NO:134 присутня, наприклад, в поліпептиді SEQ ID NO:13.

У деяких варіантах реалізації, вказана сполука містить два вказаних перших поліпептида і два вказаних других поліпептида, причому вказані два перших поліпептида зв'язані разом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку. У деяких варіантах реалізації, вказана сполука містить два вказаних перших поліпептида і два вказаних других поліпептида, причому вказані два перших поліпептида зв'язані разом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку, і при цьому кожний вказаний перший поліпептид зв'язаний з одним вказаним другим поліпептидом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку.

У деяких варіантах реалізації винаходу,

(i) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6; або

(ii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:10; або

(iv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:11 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:12; або

(v) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(vi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(vii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:17 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:18; або

(viii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:19 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:20; або

(ix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(x) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:23 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:24; або

(xi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(xii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:27 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:28; або

(xiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(xiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:31 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32; або

(xv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(xvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36; або

(xvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(xviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40; або

(xix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:43 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:44; або

(xxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:47 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:48; або

(xxiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xxiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:51 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52; або

(xxv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xxvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xxvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xxviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xxix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xxx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xxxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xxxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

У деяких варіантах реалізації, в яких вказана сполука містить два вказаних перших поліпептида і два вказаних других поліпептида, вказані два перших поліпептида зв'язані разом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку.

У деяких варіантах реалізації, вказана сполука містить два вказаних перших поліпептида і два вказаних других поліпептида, і при цьому шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднується з шарніром, CH2 і CH3 іншого першого поліпептиду з утворенням тетравалентної молекули. У деяких варіантах реалізації, вказана сполука містить два вказаних перших поліпептида і два вказаних других поліпептида, причому кожний із вказаних перших поліпептидів містить CH1, шарнір, CH2 і CH3, і кожний із вказаних других поліпептидів містить CL, і при цьому шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднується з шарніром, CH2 і CH3 іншого з перших поліпептидів, а CH1 кожного із вказаних перших поліпептидів об'єднується з CL одного із вказаних других поліпептидів з утворенням тетравалентної молекули (наприклад, мономера, мономерного антитіла, як описано в розділі "Приклади") (наприклад, сполука E і V). У деяких варіантах реалізації, вказана сполука містить два вказаних перших поліпептида і два вказаних других поліпептида, причому кожний із вказаних перших поліпептидів містить третій лінкер, шарнір, CH2 і CH3, і кожний із вказаних других поліпептидів містить четвертий лінкер, і при цьому шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднується з шарніром, CH2 і CH3 іншого з перших поліпептидів, а третій лінкер кожного із вказаних перших поліпептидів об'єднується з четвертим лінкером одного із вказаних других поліпептидів з утворенням тетравалентної молекули (наприклад, мономера, мономерного антитіла, як описано в розділі "Приклади") (наприклад, сполука U і T).

Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до першої сполуки, яка конкурує з другою сполукою за зв'язування з ІЛ-23А і ФАВЛ (BAFF), причому вказана перша сполука містить третій поліпептид і четвертий поліпептид, при цьому:

(A) вказаний третій поліпептид містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга першого імуноглобуліну (VL1), специфічний до першого білка-мішені;

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга другого імуноглобуліну (VH2), специфічний до другого білка-мішені; і

(iii) шарнірну область, константну область 2 важкого ланцюга (CH2) і константну область 3 важкого ланцюга (CH3); і

(B) вказаний четвертий поліпептид містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга другого імуноглобуліну (VL2), специфічний до вказаного другого білка-мішені;

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга першого імуноглобуліну (VH1), специфічний до вказаного першого білка-мішені;

і при цьому:

(i) вказані VL1 і VH1 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний перший білок-мішень;

(ii) вказані VL2 і VH2 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний другий білок-мішень;

(iii) вказаний перший білок-мішень являє собою ФАВЛ (BAFF), а вказаний другий білок-мішень являє собою ІЛ-23А, або вказаний перший білок-мішень являє собою ІЛ-23А, а вказаний другий білок-мішень ФАВЛ (BAFF),

і причому вказана друга сполука містить перший поліпептид і другий поліпептид, при цьому:

(i) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6; або

(ii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:10; або

(iv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:11 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:12; або

(v) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(vi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(vii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:17 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:18; або

(viii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:19 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:20; або

(ix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(x) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:23 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:24; або

(xi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(xii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:27 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:28; або

(xiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(xiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:31 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32; або

(xv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(xvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36; або

(xvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(xviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40; або

(xix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:43 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:44; або

(xxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:47 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:48; або

(xxiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xxiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:51 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52; або

(xxv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xxvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xxvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xxviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xxix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xxx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xxxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xxxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до сполуки, яка містить два перших поліпептида і два других поліпептида;

причому вказані два перших поліпептида зв'язані разом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку, і при цьому кожний вказаний перший поліпептид зв'язаний з одним вказаним другим поліпептидом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку;

при цьому кожний із вказаних перших поліпептидів містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга першого імуноглобуліну (VL1), специфічний до першого білка-мішені;

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга другого імуноглобуліну (VH2), специфічний до другого білка-мішені;

(iii) константну область 1 важкого ланцюга (CH1), шарнірну область, константну область 2 важкого ланцюга (CH2) і константну область 3 важкого ланцюга (CH3); і

при цьому кожний із вказаних других поліпептидів містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга другого імуноглобуліну (VL2), специфічний до вказаного другого білка-мішені;

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга першого імуноглобуліну (VH1), специфічний до вказаного першого білка-мішені;

(iii) домен константної області легкого ланцюга (CL);

причому шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднується з шарніром, CH2 і CH3 іншого з перших поліпептидів, і CH1 кожного із вказаних перших поліпептидів об'єднується з CL кожного з других поліпептидів з утворенням тетравалентної молекули;

при цьому

a) вказані VL1 і VH1 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний перший білок-мішень;

b) вказані VL2 і VH2 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний другий білок-мішень;

c) вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить тирозин в позиції 252, треонін в позиції 254 і глутамінову кислоту в позиції 256, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата; і

d) вказаний перший білок-мішень являє собою ФАВЛ (BAFF), а вказаний другий білок-мішень являє собою ІЛ-23А, або вказаний перший білок-мішень являє собою ІЛ-23А, а вказаний другий білок-мішень ФАВЛ (BAFF),

і при цьому:

(i) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:2, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:1, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(ii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:2 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:1; або

(iii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:85, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:84, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:4; або

(iv) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:85 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:84; або

(v) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:87, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:86, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(vi) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:87 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:86; або

(vii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:89, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:88, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(viii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:89 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:88; або

(ix) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:91, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:90, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(x) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:91 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:90.

У деяких варіантах реалізації, які відносяться до вищевказаного аспекту, кожний із вказаних перших поліпептидів додатково містить перший лінкер між вказаним VL1 і вказаним VH2, і кожний із вказаних других поліпептидів додатково містить другий лінкер між вказаним VL2 і вказаним VH1. У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер або вказаний другий лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер і вказаний другий лінкер містять амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, кожний із вказаних перших поліпептидів додатково містить третій лінкер між вказаним VH2 (або вказаним VL1) і вказаним CH1, і кожний із вказаних других поліпептидів додатково містить четвертий лінкер між вказаним VH1 (або вказаним VL2) і вказаним CL. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер або вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність LGGGSG (SEQ ID NO:70). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і вказаний четвертий лінкер містять амінокислотну послідовність LGGGSG (SEQ ID NO:70). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і/або вказаний четвертий лінкер містять необов'язковий залишок цистеїну. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і/або вказаний четвертий лінкер містять амінокислотну послідовність GGCGGG (SEQ ID NO:135) або LGGCGGGS (SEQ ID NO:136). У деяких варіантах реалізації, вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить аланін в позиціях 234 і аланін в позиції 235, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата. У деяких варіантах реалізації, амінокислотну послідовність вказаної шарнірної області, вказаної константної області 2 важкого ланцюга (CH2) або вказаної константної області 3 важкого ланцюга (CH3) отримують з IgG1 або з IgG4. У деяких варіантах реалізації, вказана шарнірна область містить амінокислотну послідовність EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76), амінокислотну послідовність LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) або амінокислотну послідовність ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134).

У деяких варіантах реалізації винаходу,

(i) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6; або

(ii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(iv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(v) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(vi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(vii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(viii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(ix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(x) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xiii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xiv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xvi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xvii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xviii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xx) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до сполуки, яка містить два перших поліпептида і два других поліпептида; причому вказані два перших поліпептида зв'язані разом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку, і при цьому кожний вказаний перший поліпептид зв'язаний з одним вказаним другим поліпептидом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку; і при цьому (i) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6; або

(ii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(iv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(v) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(vi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(vii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(viii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(ix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(x) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xiii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xiv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xvi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xvii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xviii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xx) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до сполуки, яка містить два перших поліпептида і два других поліпептида;

причому вказані два перших поліпептиди зв'язані разом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку, і при цьому кожний вказаний перший поліпептид зв'язаний з одним вказаним другим поліпептидом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку;

при цьому кожний із вказаних перших поліпептидів містить:

(iv) варіабельний домен легкого ланцюга першого імуноглобуліну (VL1), специфічний до першого білка-мішені;

(v) варіабельний домен важкого ланцюга другого імуноглобуліну (VH2), специфічний до другого білка-мішені;

(vi) шарнірну область, константну область 2 важкого ланцюга (CH2) і константну область 3 важкого ланцюга (CH3); і

при цьому кожний із вказаних других поліпептидів містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга другого імуноглобуліну (VL2), специфічний до вказаного другого білка-мішені; і

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга першого імуноглобуліну (VH1), специфічний до вказаного першого білка-мішені;

при цьому шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднується з шарніром, CH2 і CH3 іншого з перших поліпептидів і;

при цьому

e) вказані VL1 і VH1 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний перший білок-мішень;

f) вказані VL2 і VH2 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний другий білок-мішень;

g) вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить тирозин в позиції 252, треонін в позиції 254 і глутамінову кислоту в позиції 256, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата; і

h) вказаний перший білок-мішень являє собою ФАВЛ (BAFF), а вказаний другий білок-мішень являє собою ІЛ-23А, або вказаний перший білок-мішень являє собою ІЛ-23А, а вказаний другий білок-мішень ФАВЛ (BAFF),

і при цьому:

(i) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:2, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:1, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(ii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:2 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:1; або

(iii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:85, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:84, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:4; або

(iv) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:85 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:84; або

(v) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:87, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:86, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(vi) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:87 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:86; або

(vii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:89, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:88, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(viii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:89 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:88; або

(ix) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:91, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:90, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(x) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:91 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:90.

У деяких варіантах реалізації, які відносяться до вищевказаного аспекту, кожний із вказаних перших поліпептидів додатково містить перший лінкер між вказаним VL1 і вказаним VH2, і кожний із вказаних других поліпептидів додатково містить другий лінкер між вказаним VL2 і вказаним VH1. У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер або вказаний другий лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер і вказаний другий лінкер містять амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, кожний із вказаних перших поліпептидів додатково містить третій лінкер між вказаним VH2 або вказаним VL1 і вказаною шарнірною областю, і кожний із вказаних других поліпептидів додатково містить четвертий лінкер на С-кінці вказаного VH1 або вказаного VL2. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82), і вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). В інших варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83), і вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність

GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82) або амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). В інших варіантах реалізації, вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82) або амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер містить амінокислотну послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72) або амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71). У деяких варіантах реалізації, вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71) або амінокислотну послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер містить амінокислотну послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72), а вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71). У деяких варіантах реалізації, вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить аланін в позиціях 234 і аланін в позиції 235, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата. У деяких варіантах реалізації, амінокислотну послідовність вказаної шарнірної області, вказаної константної області 2 важкого ланцюга (CH2) або вказаної константної області 3 важкого ланцюга (CH3) отримують з IgG1 або з IgG4. У деяких варіантах реалізації, вказана шарнірна область містить амінокислотну послідовність EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76), амінокислотну послідовність LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) або амінокислотну послідовність ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134). У деяких варіантах реалізації, (i) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9, і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:10; або

(ii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:11 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:12; або

(iii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:17 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:18; або

(iv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:19 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:20; або

(v) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:23 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:24; або

(vi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:27 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:28; або

(vii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:31 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32; або

(viii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36; або

(ix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40; або

(x) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:43 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:44; або

(xi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:47 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:48; або

(xii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:51 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52.

Проте інші аспекти розкриття винаходу відносяться до фармацевтичної композиції, яка містить описану в цьому документі сполуку, таку як сполука, яка описана вище.

Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до способу лікування аутоімунного або запального захворювання, що включає введення суб'єкту описаної в цьому документі сполуки, такої як сполука, яка описана вище, або фармацевтичної композиції, яка містить вказану сполуку.

Проте інші аспекти розкриття винаходу відносяться до описаної в цьому документі сполуки, такої як сполука, яка описана вище, для застосування в медицині. У деяких варіантах реалізації, вказане застосування відноситься до лікування аутоімунного або запального захворювання.

Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до фармацевтичної композиції, яка містить описану в цьому документі сполуку, таку як сполука, яка описане вище, для застосування в медицині. У деяких варіантах реалізації, вказане застосування відноситься до лікування аутоімунного або запального захворювання.

Проте інші аспекти розкриття винаходу відносяться до нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує описаний в цьому документі поліпептид, такий як описаний вище поліпептид. Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до вектора, який містить зазначену нуклеїнову кислоту. У деяких варіантах реалізації, вектор містить промотор, функціонально зв'язаний з вказаною нуклеїновою кислотою. Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до клітини, яка містить зазначену нуклеїнову кислоту або вказаний вектор.

Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до способу отримання сполуки або поліпептиду, як описано в цьому документі, такого як описаний вище поліпептид, що включає отримання описаної в цьому документі клітини, такої як клітина, яка описана вище, і експресію нуклеїнової кислоти, як описано в цьому документі, у вказаній клітині. У деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає виділення і очищення вказаного поліпептиду або сполуки.

Подробиці одного або більше варіантів реалізації винаходу викладені в описі нижче. Інші ознаки або переваги справжнього розкриття винаходу будуть очевидні з наступних рисунків і докладного опису декількох варіантів реалізації, а також з прикладеної формули винаходу.

Короткий опис графічних матеріалів

Наступні рисунки є частиною цього опису і включені для додаткової демонстрації певних аспектів цього розкриття винаходу, які можуть бути краще зрозумілі за допомогою посилання на одне або декілька з цих рисунків в поєднанні з докладним описом конкретних варіантів реалізації, представлених в цьому документі.

Фіг. 1A являє собою рисунок ілюстративної сполуки, специфічної до ФАВЛ (BAFF) і ІЛ23А. Перший поліпептидний ланцюг містить домени CH3, CH2, VH_2 (VH_{II}) і VL_1 (VL_I). Другий поліпептидний ланцюг містить домени VH_1 (VH_I) і VL_2 (VL_{II}). VL_1 і VH_1 специфічні до першого білка-мішені (ФАВЛ (BAFF) або ІЛ23А), а VL_2 і VH_2 специфічні до другого білка-мішені (ІЛ23А або ФАВЛ (BAFF)). Верхня панель показує кожний поліпептидний ланцюг окремо. Нижня панель показує тетравалентну сполуку (наприклад, мономер, мономерне антитіло, як описано в розділі "Приклади"), сформовану шляхом об'єднання доменів CH2 і CH3 одного першого поліпептиду з доменами CH2 і CH3 іншого першого поліпептиду. Зв'язуючі домени для першого і другого білків-мішеней формуються за допомогою об'єднання VH_1 і VL_1, і за допомогою об'єднання VH_2 і VL_2 відповідно.

Фіг. 1B являє собою рисунок іншої ілюстративної сполуки, специфічної до ФАВЛ (BAFF) і ІЛ23А. Перший поліпептидний ланцюг містить домени CH3, CH2, CH1, VH_2 (VH_{II}) і VL_1 (VL_I). Другий поліпептидний ланцюг містить домени CL, VH_1 (VH_I) і VL_2 (VL_{II}). VL_1 і VH_1 специфічні до першого білка-мішені (ФАВЛ (BAFF) або ІЛ23А), а VL_2 і VH_2 специфічні до другого білка-мішені (ІЛ23А або ФАВЛ (BAFF)). Верхня панель показує кожний поліпептидний ланцюг окремо. Нижня панель показує тетравалентну сполуку (наприклад, мономер, мономерне антитіло, як описано в розділі "Приклади"), сформовану шляхом об'єднання доменів CH2 і CH3 одного першого поліпептиду з доменами CH2 і CH3 іншого першого поліпептиду. Зв'язуючі домени для першого і другого білків-мішеней формуються за допомогою об'єднання VH_1 і VL_1, і за допомогою об'єднання VH_2 і VL_2 відповідно. Сполука додатково об'єднується за допомогою взаємодій між доменами CL і CH1.

Фіг. 2 являє собою графік, який показує сироваткові концентрації (середнє ± СВ) для сполуки A (зафарбовані квадрати), сполуки B (незафарбовані квадрати), сполуки C (зафарбовані трикутники) і сполуки D (незафарбовані трикутники) у самців яванського макака після однієї внутрішньовенної дози 1 мк/кг, як описано в прикладі 10.

Фіг. 3. демонструє передбачену криву залежності концентрації сполуки B від часу в сироватці людини після дози 100 мг підшкірно, яка вводиться один раз кожні два тижні, як описано в прикладі 11. Пунктирна лінія представляє цільову C_{min} (30 нМ).

Фіг. 4 демонструє графічні зведені дані процентного вмісту мономера по відношенню до концентрації сполуки B, як описано в прикладі 14.

Фіг. 5 показує, що сполука В підтримує функціональну активність проти анти-ФАВЛ in vivo. Мишей дозували еквімолярно або анти-ФАВЛ (BAFF), або сполукою В, і піддавали дії міні-кільцевої ФАВЛ (BAFF) людини, щоб викликати розмноження В-клітин. На 14-й день селезінки збирали і аналізували за допомогою проточної цитометрії на наявність мишачих B220+ В-лімфоцитів в якості міри функціональної блокади ФАВЛ (BAFF).

Фіг. 6 показує, що сполука В підтримує функціональну активність проти анти-ІЛ23 in vivo. Оцінювання сполуки В в ІЛ23-індукованому цитокініновому аналізі. Мишей дозували еквімолярно або анти-ІЛ23, або сполукою В, і піддавали впливу людського ІЛ23 двічі, щоб викликати запалення вуха. Через двадцять чотири години після останньої ін'єкції вуха збирали і аналізували по ІЛ17А миші і ІЛ22 миші в якості міри функціональної блокади ІЛ23.

Детальний опис суті винаходу

В цьому документі описані сполуки, які зв'язуються як з ФАВЛ (BAFF), так і з ІЛ23А (також позначений як ІЛ23р19 або ІЛ23А). На сьогоднішній день не існує затверджених для використання у медицині сполук, націлених як на ФАВЛ (BAFF), так і на ІЛ23А. Існують обмежені дослідження з одночасною нейтралізацією двох/більше ключових медіаторів запалення застосовуючи біотерапевтичний підхід, і в цих дослідженнях не було показано поліпшення клінічних результатів, які були оцінені при ревматоїдному артриті (РА). Крім того, такі комбінації можуть збільшувати побічні ефекти, такі як ризик зараження (див., наприклад, Genovese, M.C., Cohen, S., Moreland, L., Lium, D., Robbins, S., et al. (2004). Arth. Rheum. 50, 1412-9; Genovese, M.C., Cohen, S., Moreland, L., Lium, D., Robbins, S., et al. (2004). Arth. Rheum. 50, 1412-9;and Weinblatt, M., Schiff, M., Goldman, A. Kremer, J., Luggen, M., et al. (2007). Ann.Rheum.Dis.66, 228-34). Крім того, такі біспецифічні сполуки важко розробляти через проблеми, пов'язані з розчинністю (наприклад, агрегацією) і стабільністю (наприклад, погана фармакокінетика).

Несподівано було виявлено, що деякі із сполук, які описані в цьому документі, які зв'язуються з ФАВЛ (BAFF) та ІЛ-23А, мають подібні або поліпшені властивості у порівнянні з окремими антитілами, які націлені або на ІЛ-23А, або на ФАВЛ (BAFF). Було також виявлено, що деякі сполуки мають підходящу фармакокінетику і є розчинними у підходящих для дозування діапазонах. Крім того, в деяких варіантах реалізації, існують переваги одноразового введення перед серійним введенням одиничної дози з точки зору побічних ефектів індивідуальної терапії, і нижчої дози. Крім того, в деяких варіантах реалізації, властивості CMC (Connection Map for Compounds (CMC)) сполук показали, що деякі сполуки мають високі температури плавлення (Tm) і низьку агрегацію. В одному аспекті, одна ілюстративна сполука показала особливо низьку агрегацію при високих концентраціях. Вважається, що сполуки, які описані в цьому документі, мають одну або декілька корисних властивостей, наприклад, зменшені побічні ефекти, підвищена легкість і безпечність введення, збільшений період напіввиведення, підвищену афінність зв'язування або підвищену інгібуючу активністю, в порівнянні зі стандартними молекулами антитіл, наприклад, молекулою IgG або антигензв'язуючим фрагментом (наприклад, Fab).

Відповідно, аспекти розкриття винаходу відносяться до сполук, специфічних як до ФАВЛ (BAFF), так і до ІЛ-23А, а також до способів використання та отримання таких сполук. В одному аспекті, технологія, яка розглядається, відноситься до композицій з підвищеною ефективністю для лікування і профілактики аутоімунних або запальних захворювань, таких як системний червоний вовчак (СЧВ (SLE)), системний червоний вовчак з ураженням нирок/вовчаковим нефритом (ВН (LN)), асоційований з АНЦА (антинейтрофільне цитоплазматичне антитіло, ANCA) васкуліт (ААВ (AAV)), первинний синдром Шегрена (ПСШ (pSS)), хронічна хвороба "трансплантат проти господаря" (ХХТПГ (cGVHD)), системний склероз (СС (SSc)), ревматоїдний артрит (РА (RA)), псоріаз (Пс (Ps)), анкілозуючий спондилоартрит (АС (AS)) і псоріатичний артрит (ПА (PA)). Подвійний антагоніст ФАВЛ (BAFF)/ІЛ23А буде пригнічувати як аутоантитіло/імунний комплекс, так і опосередковане каскадом ІЛ23 кінцеве пошкодження органів, і може забезпечити кращу індукцію і підтримку клінічної відповіді, в порівнянні з поточним "Стандартом лікування" для лікування СЧВ (SLE) і ВН (LN). У порівнянні з спільним введенням антитіла ФАВЛ (BAFF) і антитіла ІЛ-23 для одночасного інгібування обох шляхів, подвійний антагоніст ФАВЛ (BAFF)/ІЛ23А більш зручний для пацієнта, що може привести до поліпшення ступеня дотримання встановленого режиму терапії та зменшення болю. Подвійний антагоніст ФАВЛ (BAFF)/ІЛ23А дозволить вводити зменшені дози, а також знизити витрати, пов'язані з лікуванням. Крім того, антагоніст ФАВЛ (BAFF)/ІЛ23А також може бути корисний при лікуванні групи захворювань, пов'язаних з неправильно регульованими В-клітинами/аутоантитілом і опосередкованим ІЛ23 пошкодженням тканини, включаючи первинний синдром Шегрена (ПСШ), хронічну хворобу "трансплантат проти господаря" (ХХТПХ), системний склероз (СС) і асоційований з АНЦА васкуліт (ААВ).

Важко розробити терапевтичну молекулу подвійного націлювання, яка об'єднує дві фармакологічні сутності і підтримує функціональну ефективність кожного компонента, і в той же час володіє біофізичними властивостями, підходящими для великомасштабного виробництва. Розробка молекул подвійного націлювання була утруднена багатьма проблемами, які пов'язані зі стійкістю in vitro і in vivo, такими як погана експресія, агрегація, обмежений термін зберігання, слабка стабільність в сироватці і погані фармакокінетичні властивості in vivo (Demarest SJ, Glaser SM. (2008). Curr Opin Drug Discov Devel. 11, 675–87).

Тут ми розкриваємо спосіб створення молекул подвійного націлювання, які пригнічують як функцію ФАВЛ (BAFF), так і ІЛ23. Молекули подвійного націлювання розглянутої технології володіють корисними і несподіваними властивостями, такими як високі температури плавлення (Tm), низька агрегація при високих концентраціях і прогнозовані властивості ФК людини, які роблять можливим підшкірне введення раз в два тижні або менш часто.

Сполуки

Аспекти розкриття винаходу відносяться до сполуки, специфічної як до ФАВЛ (BAFF), так і до ІЛ23А. Ілюстративна білкова послідовність для ФАВЛ (BAFF) і ілюстративна білкова послідовність для ІЛ23А показані нижче.

>sp|Q9Y275|B-cell Activating Factor (BAFF) - TN13B_HUMAN Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B OS=Homo sapiens GN=TNFSF13B PE=1 SV=1

MDDSTEREQSRLTSCLKKREEMKLKECVSILPRKESPSVRSSKDGKLLAATLLLALLSCCLTVVSF YQVAALQGDLASLRAELQGHHAEKLPAGAGAPKAGLEEAPAVTAGLKIFEPPAPGEGNSSQNSRNK RAVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRGSALEEKENKILVKETGYFFIYGQVLY TDKTYAMGHLIQRKKVHVFGDELSLVTLFRCIQNMPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQI SLDGDVTFFGALKLL(SEQ ID NO:80)

> NP_057668.1 - ІЛ23А [Homo sapiens]

MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREEGDE ETTNDVPHIQCGDGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSPVGQLHASLLG LSQLLQPEGHHWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVFAHGAATLSP

(амінокислоти 1-19 являють собою передбачену сигнальну послідовність) (SEQ ID NO:81)

У деяких варіантах реалізації, сполука містить перший поліпептид і другий поліпептид. У деяких варіантах реалізації, перший поліпептид містить (i) варіабельний домен легкого ланцюга першого імуноглобуліну (VL1), специфічний до першого білка-мішені, (ii) варіабельний домен важкого ланцюга другого імуноглобуліну (VH2), специфічний до другого білка-мішені; і (iii) шарнірну область, константну область 2 важкого ланцюга (CH2) і константну область 3 важкого ланцюга (CH3). У деяких варіантах реалізації, перший поліпептид додатково містить константну область 1 важкого ланцюга (CH1). У деяких варіантах реалізації, другий поліпептид містить: (i) варіабельний домен легкого ланцюга другого імуноглобуліну (VL2), специфічний до другого білка-мішені; (Ii) варіабельний домен важкого ланцюга першого імуноглобуліну (VH1), специфічний до першого білка-мішені. У деяких варіантах реалізації, другий поліпептид додатково містить константну область легкого ланцюга (CL).

Слід розуміти, що варіабельні домени і константні домени/області першого поліпептиду можуть бути в будь-якому порядку, і варіабельні домени і константні домени/області (якщо вони є) другого поліпептиду можуть бути в будь-якому порядку. Нижче наведено кілька ілюстративних конфігурацій для доменів/областей в першому і другому поліпептидах від N-кінця до С-кінця.

Конфігурація 1 першого поліпептиду: N-VL1-VH2-шарнір-CH2-CH3-C
Конфігурація 2 першого поліпептиду: N-VH2-VL1-шарнір-CH2-CH3-C
Конфігурація 3 першого поліпептиду: N-VL1-VH2-CH1-шарнір-CH2-CH3-C
Конфігурація 4 першого поліпептиду: N-VH2-VL1-CH1-шарнір-CH2-CH3-C
Конфігурація 1 другого поліпептиду: N-VL2-VH1-C
Конфігурація 2 другого поліпептиду: N-VH1-VL2-C
Конфігурація 3 другого поліпептиду: N-VL2-VH1-CL-C
Конфігурація 4 другого поліпептиду: N-VH1-VL2-CL-C

Ілюстративні конфігурації сполуки показані на Фіг. 1А і 1В.

У деяких варіантах реалізації, варіабельні області першого поліпептиду і другого поліпептиду зв'язуються один з одним з утворенням сайту зв'язування для першого білка-мішені і сайту зв'язування для другого білка-мішені. У деяких варіантах реалізації, VL1 першого поліпептиду і VH1 другого поліпептиду зв'язуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує перший білок-мішень, і VL2 другого поліпептиду і VH2 першого поліпептиду зв'язуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує другий білок-мішень. У деяких варіантах реалізації, перший білок-мішень являє собою ФАВЛ (BAFF), а другий білок-мішень являє собою ІЛ23А. В

інших варіантах реалізації, перший білок-мішень являє собою ІЛ23А, а другий білок-мішень являє собою ФАВЛ (BAFF). Слід розуміти, що терміни "перший" і "другий" не позначають вказівку на ступінь важливості кожного з білків-мішеней.

Ілюстративні комбінації послідовностей для кожного з VL1, VH1, VL2 і VH2 наведені нижче в таблиці 1, а також в таблиці 2 в прикладі 1.

Таблиця 1

Ілюстративні комбінації послідовностей для VL1, VH1, VL2 і VH2

Номер комбінації	Послідовність VL1	Послідовність VH1	Послідовність VL2	Послідовність VH2
1	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
2	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:1
3	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:84	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO: 3
4	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:84
5	SEQ ID NO:87	SEQ ID NO:86	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
6	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:87	SEQ ID NO:86
7	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:88	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
8	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:88
9	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:90	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
10	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:90

У деяких варіантах реалізації, сполука містить послідовність VL1, яка містить CDR1, CDR2 і CDR3 першого легкого ланцюга, і послідовність VH1, яка містить CDR1, CDR2 і CDR3 першого важкого ланцюга, послідовність VL2, яка містить CDR1, CDR2 і CDR3 другого легкого ланцюга, і послідовність VH2, яка містить CDR1, CDR2 і CDR3 другого важкого ланцюга. У деяких варіантах реалізації, CDR являють собою CDR однієї або більше послідовностей VL1, VH1, VL2 і VH2, представлених в таблиці 1. Ілюстративні послідовності CDR легкого ланцюга і важкого ланцюга для послідовностей VL1, VH1, VL2 і VH2, які представлені в таблиці 1, показані нижче:

SEQ ID NO: 1 CDR: GGTFNNNAIN(SEQ ID NO:92) (CDR1), GIIPMFGTAKYSQNFQG(SEQ ID NO:93) (CDR2), SRDLLLFPHHALSP (SEQ ID NO:94) (CDR3)

SEQ ID NO: 2 CDR: QGDSLRSYYAS(SEQ ID NO:95) (CDR1), GKNNRPS (SEQ ID NO:96) (CDR2), SSRDSSGNHWV(SEQ ID NO:97) (CDR3)

SEQ ID NO: 3 CDR: GYTFTDQTIH (SEQ ID NO:98) (CDR1), YIYPRDDSPKYNENFKG (SEQ ID NO:99) (CDR2), PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:100) (CDR3)

SEQ ID NO: 4 CDR:KASRDVAIAVA (SEQ ID NO:101) (CDR1), WASTRHT (SEQ ID NO:102) (CDR2), HQYSSYPFT (SEQ ID NO:103) (CDR3)

SEQ ID NO: 84 CDR:DHIFSIHWMQ (SEQ ID NO:104) (CDR1), EIFPGSGTTDYNEKFKG (SEQ ID NO:105) (CDR2), GAFDY (SEQ ID NO:106) (CDR3)

SEQ ID NO: 85 CDR:RASQDIGNRLS (SEQ ID NO:107) (CDR1ATSSLDS (SEQ ID NO:108) (CDR2), LQYASSPFT (SEQ ID NO:109) (CDR3)

SEQ ID NO: 86 CDR:DHIFSIHWMQ (SEQ ID NO:110) (CDR1), EIFPGSGTTDYNEKFKG (SEQ ID NO:111) (CDR2), GAFDY (SEQ ID NO: 112) (CDR3)

SEQ ID NO: 87 CDR:RASQDIGNRLN (SEQ ID NO:112) (CDR1ATSSLDS (SEQ ID NO:113) (CDR2), LQYASSPFT (SEQ ID NO:114) (CDR3)

SEQ ID NO: 88 CDR:GYSFSTFFIH (SEQ ID NO:115) (CDR1), RIDPNSGATKYNEKFES (SEQ ID NO:116) (CDR2), GEDLLIRTDALDY (SEQ ID NO:117) (CDR3)

SEQ ID NO: 89 CDR:KASQNAGIDVA (SEQ ID NO:118) (CDR1), SKSNRYT (SEQ ID NO: 119) (CDR2), LQYRSYPRT (SEQ ID NO:120) (CDR3)

SEQ ID NO: 90 CDR:GYSFSTFFIH (SEQ ID NO:121) (CDR1), GRIDPNSGATKYNEKFES (SEQ ID NO:122) (CDR2), GEDLLIRTDALDY (SEQ ID NO:123) (CDR3)

SEQ ID NO: 91 CDR:KASQNAGIDVA (SEQ ID NO:124) (CDR1), SKSNRYT (SEQ ID NO:125) (CDR2), LQYRSYPRT (SEQ ID NO:126) (CDR3)

У деяких варіантах реалізації, сполука містить VH1, VL1, VH2 і/або VL2, який містить послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 %) ідентична (залишок до залишку по всій довжині послідовності) послідовності, яка описана в таблиці 1. "Відсоток ідентичності" двох амінокислотних послідовностей визначається з використанням алгоритму Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2264-68, 1990, зміненому як в Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-77, 1993. Такий алгоритм

включений в програми NBLAST і XBLAST (версія 2.0) Altschul, et al. J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990. BLAST-білкові пошуки можуть бути виконані за допомогою програми XBLAST, оцінка дорівнює 50, довжина слова дорівнює 3, для отримання амінокислотних послідовностей, гомологічних білковим молекулам інтересу. Може бути використаний Gapped BLAST там, де існують прогалини у вирівнюванні двох послідовностей, як описано в Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402, 1997. При використанні програм BLAST і Gapped BLAST можуть застосовуватися параметри за замовчуванням відповідних програм (наприклад, XBLAST і NBLAST).

У деяких варіантах реалізації, сполука містить VH1, VL1, VH2 і/або VL2, який містить послідовність, що містить одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше) мутацію в послідовності, яка описана в таблиці 1. Такі мутації можуть бути консервативними амінокислотними замінами. Як застосовується в цьому документі, термін "консервативна амінокислотна заміна" відноситься до амінокислотної заміни, яка не змінює відносні показники заряду або розміру білка, в якому відбувається амінокислотна заміна. Консервативні заміни амінокислот включають, наприклад, заміни, зроблені між амінокислотами серед наступних груп: а) M, I, L, V; б) F, Y, W; в) K, R, H; г) A, G; ґ) S, T; д) Q, N; і е) E, D.

Амінокислотні послідовності шарнірної області, CH2 і CH3 сполуки (і в якості варіанту CH1 і CL, якщо сполука містить такі області) можуть бути отримані з будь-якого підходящого джерела, наприклад, константної області антитіла, такого як IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. Амінокислотні послідовності константних областей легкого і важкого ланцюгів антитіла добре відомі в цій галузі техніки, наприклад, такі послідовності пропонуються в базі даних IMGT (www.imgt.org) або www.vbase2.org/vbstat.php., обидві включені в цей документ за допомогою посилання. Крім того, в деяких системах експресії С-кінцевий залишок лізину домену CH3 може бути видалений після трансляції. Відповідно, С-кінцевий залишок лізину домену CH3 є необов'язковим амінокислотним залишком. Саме в цьому винаході запропоновані молекули, які не мають С-кінцевого залишку лізину домену CH3. Також цим винаходом охоплені саме такі конструкції, які містять С-кінцевий залишок лізину домену CH3.У деяких варіантах реалізації, амінокислотні послідовності CH2 і CH3 отримані з IgG1 (наприклад, SEQ ID NO:75) або IgG4 (наприклад, SEQ ID NO:73). У деяких варіантах реалізації, CL містить амінокислотну послідовність каппа CL або лямбда CL. У деяких варіантах реалізації, шарнірна область містить амінокислотну послідовність EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 76).Шарнірна область SEQ ID NO:76 присутня, наприклад, в поліпептиді SEQ ID NO:5. В інших варіантах реалізації, шарнірна область містить амінокислотну послідовність LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130). Шарнірна область SEQ ID NO:130 присутня, наприклад, в поліпептиді SEQ ID NO:9. Шарнірна область SEQ ID NO:130 також присутня на початку домену Fc SEQ ID NO:129. У ще інших варіантах реалізації, шарнірна область містить амінокислотну послідовність ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134). Шарнірна область SEQ ID NO:134 присутня, наприклад, в поліпептиді SEQ ID NO:13. Шарнірна область SEQ ID NO:134 також присутня на початку домену Fc SEQ ID NO:127.

У деяких варіантах реалізації, CH2 і/або CH3 сполуки (і в якості варіанту CH1 і CL, якщо сполука містить такі області) можуть містити одну або більше амінокислотних замін, які відрізняються від CH2 або CH3 дикого типу, наприклад, одну або більше амінокислотних замін в CH2 або CH3 IgG1 дикого типу, або одну або більше амінокислотних замін в CH2 або CH3 IgG4 дикого типу (SEQ ID NO:39 пропонується в якості прикладу IgG1 дикого типу). Такі заміни відомі в цій галузі техніки (дивитися, наприклад, US7704497, US7083784, US6821505, US 8323962, US6737056 і US7416727).

У деяких варіантах реалізації, CH2 містить амінокислотну заміну в 234, 235, 252, 254 і/або 256, що пронумеровані відповідно до індексу ЄС як у Кабата для звичайного антитіла (Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, 1991, яка включена в цей документ в повному об'ємі за допомогою посилання). Слід розуміти, що всі амінокислотні позиції, які описані в цьому документі, пронумеровані відповідно до індексу ЄС як у Кабата для звичайних антитіл. У деяких варіантах реалізації, CH2 містить амінокислотну заміну в позиції 252, 254 і/або 256. У деяких варіантах реалізації, амінокислота в позиції 252 це тирозин, фенілаланін, серин, триптофан, або треонін. У деяких варіантах реалізації, амінокислота в позиції 254 це треонін. У деяких варіантах реалізації, амінокислота в позиції 254 це серин, аргінін, глутамін, глутамінова кислота або аспарагінова кислота. У деяких варіантах реалізації, CH2 містить тирозин в позиції 252, треонін в позиції 254 і глутамінову кислоту в позиції 256 (далі згадується в цьому документі як мутант YTE). У деяких варіантах реалізації, CH2 містить амінокислотну заміну в позиції 234 і/або 235. У деяких варіантах реалізації, CH2 містить аланін в позиції 234 і аланін в позиції 235, також далі згадується в цьому документі як мутант KO. У деяких варіантах реалізації, CH2 містить тирозин в позиції 252,

треонін в позиції 254, глутамінову кислоту в позиції 256, аланін в позиції 234, і аланін в позиції 235, також згадується в цьому документі як мутант KO-YTE.

У деяких варіантах реалізації, один або більше лінкер може бути застосований для того, щоб з'єднати домени/області разом на першому і/або другому поліпептиді. Наприклад, перший поліпептид може містити лінкер між VL1 і VH2. Перший поліпептид додатково містить лінкер між VL1 або VH2 (в залежності від конфігурації, як обговорювалося вище) і шарніром (наприклад, -VL1-лінкер-шарнір або -VH2-лінкер-шарнір). Якщо перший поліпептид містить CH1, наприклад, перший поліпептид може містити лінкер між VL1 або VH2 (в залежності від конфігурації, як обговорювалося вище) і CH1 (наприклад, -VL1-лінкер-CH1 або -VH2-лінкер-CH1). В іншому прикладі другий поліпептид може містити лінкер між VL2 і VH1. Другий поліпептид може додатково містити лінкер після VL2 або VH1 (в залежності від конфігурації, як обговорювалося вище, наприклад, -VL2-лінкер або -VH1-лінкер) на С-кінці поліпептидного ланцюга. Якщо другий поліпептид додатково містить CL, другий поліпептид може додатково містити лінкер між VL2 або VH1 (в залежності від конфігурації, як обговорювалося вище) і CL (як, наприклад, в -VL2-лінкер-CL або -VH1-лінкер-CL). Слід розуміти, що будь-яка кількість лінкерів може бути застосована для об'єднання будь-якого домену або області з будь-яким іншим доменом або областю на першому поліпептиді, і/або будь-яка кількість лінкерів може бути застосована для об'єднання будь-якого домену або області з будь-яким іншим доменом або областю на другому поліпептиді.

Передбачено застосування будь-якого підходящого лінкера, відомого в цій галузі техніки, в цьому документі. У деяких варіантах реалізації, лінкер є пептидним лінкером. У деяких варіантах реалізації, пептидний лінкер містить щонайменше дві амінокислоти, наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше амінокислот. У деяких варіантах реалізації, пептидний лінкер має не більше 50, 40, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, або 2 амінокислот в довжину. У деяких варіантах реалізації, пептидний лінкер має довжину в межах 2 і 50, 2 і 40, 2 і 30, 2 і 20, 2 і 10, 2 і 9, 2 і 8, 2 і 7 або 2 і 6 амінокислот. У деяких варіантах реалізації, пептидний лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69),LGGGSG (SEQ ID NO:70), FNRGEC (SEQ ID NO:71), VEPKSC (SEQ ID NO:72), GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82), GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83) або їх комбінації. У деяких варіантах реалізації, пептидний лінкер може містити множинні копії лінкерної послідовності, наприклад, множинні копії послідовності GGGSGGGG (SEQ ID NO:69),LGGGSG (SEQ ID NO:70), FNRGEC (SEQ ID NO:71), VEPKSC (SEQ ID NO:72), або їх комбінації.

У деяких варіантах реалізації, перший і другий поліпептиди мають наступні конфігурації:

Конфігурація 1 першого поліпептиду: N-VL1-VH2-шарнір-CH2-CH3-C,

Конфігурація 2 першого поліпептиду: N-VH2-VL1-шарнір-CH2-CH3-C,

Конфігурація 1 другого поліпептиду: N-VL2-VH1-C,

Конфігурація 2 другого поліпептиду: N-VH1-VL2-C,

причому перший лінкер між VL1 і VH2 першого поліпептиду або другий лінкер між VL2 і VH1 другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер і вказаний другий лінкер містять амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, перший поліпептид додатково містить третій лінкер між VH2 або VL2 і вказаною шарнірною областю, а другий поліпептид додатково містить четвертий лінкер після вказаних VH1 або VL2 (на його С-кінці). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82), і вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). В інших варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83), і вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер вказаного першого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82) або амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). В інших варіантах реалізації, вказаний четвертий лінкер вказаного другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK (SEQ ID NO:82) або амінокислотну послідовність GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE (SEQ ID NO:83). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер містить амінокислотну

послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72) або амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71). У деяких варіантах реалізації, вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71) або амінокислотну послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер містить амінокислотну послідовність VEPKSC (SEQ ID NO:72), а вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71). Амінокислотна послідовність FNRGEC (SEQ ID NO:71) являє собою останні шість амінокислотних залишків CL-домену (SEQ ID NO: 77), а амінокислота VEPKSC (SEQ ID NO:72) включає останню амінокислоту CH1 і перші п'ять амінокислотних залишків шарнірної області SEQ ID NO:76 (як в SEQ ID NO:5).

У деяких варіантах реалізації, перший і другий поліпептиди мають наступні конфігурації:

Конфігурація 3 першого поліпептиду: N-VL1-VH2-CH1-шарнір-CH2-CH3-C,

Конфігурація 4 першого поліпептиду: N-VH2-VL1-CH1-шарнір-CH2-CH3-C,

Конфігурація 3 другого поліпептиду: N-VL2-VH1-CL-C,

Конфігурація 4 другого поліпептиду: N-VH1-VL2-CL-C,

причому перший лінкер між вказаним VL1 і вказаним VH2 першого поліпептиду, або вказаний другий лінкер між вказаним VL2 і вказаним VH1 другого поліпептиду містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер і вказаний другий лінкер містять амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший поліпептид додатково містить третій лінкер між вказаним VH2 або VL1 і вказаним CH1, а вказаний другий поліпептид додатково містить четвертий лінкер між вказаним VH1 або вказаним VL2 і вказаним CL. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер або вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність LGGGSG (SEQ ID NO:70). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і вказаний четвертий лінкер містять амінокислотну послідовність LGGGSG (SEQ ID NO:70). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і/або вказаний четвертий лінкер містять необов'язковий залишок цистеїну. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і/або вказаний четвертий лінкер містять амінокислотну послідовність GGCGGG (SEQ ID NO:135) або LGGCGGGS (SEQ ID NO:136).

У деяких варіантах реалізації, вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить аланін в позиціях 234 і аланін в позиції 235, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата, для типового антитіла.

У деяких варіантах реалізації, сполука містить два перших поліпептиди і два других поліпептиди. У деяких варіантах реалізації, шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднуються з шарніром, CH2 і CH3 іншого з перших поліпептидів, утворюючи тетравалентну молекулу (наприклад, два перших поліпептиди димеризуються через зв'язки між їх відповідними шарніром, доменами CH2 і CH3, щоб сформувати тетравалентну молекулу, яка містить два сайти зв'язування, специфічні до першого цільового білка, і два сайти зв'язування, специфічні до другого цільового білка), мономер або мономерне антитіло, як описано в розділі Приклади. Якщо перший поліпептид додатково містить домен CH1, і інший поліпептид додатково містить домен CL, домени CH1 і CL також можуть брати участь в утворенні тетравалентної молекули (наприклад, два перших поліпептиди димеризуються через зв'язки між їх відповідними шарніром, доменами CH2 і CH3, і CH1 кожного вказаного з перших поліпептидів об'єднується з CL одного із вказаних других поліпептидів щоб сформувати тетравалентну молекулу, яка містить два сайти зв'язування до першого цільового білка, і два сайти зв'язування до другого цільового білка), мономера, мономерного антитіла, як описано в розділі Приклади. У деяких варіантах реалізації, два перших поліпептиди об'єднані разом за допомогою щонайменше одного дисульфідного зв'язку. У деяких варіантах реалізації, вказана сполука містить два вказаних перших поліпептиди і два вказаних других поліпептиди, причому кожний із вказаних перших поліпептидів містить третій лінкер, шарнір, CH2 і CH3, і кожний із вказаних других поліпептидів містить четвертий лінкер, і при цьому шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднується з шарніром, CH2 і CH3 іншого з перших поліпептидів, а третій лінкер кожного із вказаних перших поліпептидів об'єднується з четвертим лінкером одного із вказаних других поліпептидів з утворенням тетравалентної молекули (наприклад, мономера, мономерного антитіла, як описано в розділі "Приклади") (наприклад, сполука U і T).

У деяких варіантах реалізації, розкриття винаходу відноситься до сполуки, яка містить два перших поліпептиди і два других поліпептиди;

причому вказані два перших поліпептиди зв'язані разом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку, і при цьому кожний вказаний перший поліпептид зв'язаний з одним вказаним другим поліпептидом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку;

при цьому кожний із вказаних перших поліпептидів містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга першого імуноглобуліну (VL1), специфічний до першого білка-мішені;

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга другого імуноглобуліну (VH2), специфічний до другого білка-мішені;

(iii) константну область 1 важкого ланцюга (CH1), шарнірну область, константну область 2 важкого ланцюга (CH2) і константну область 3 важкого ланцюга (CH3); і

при цьому кожний із вказаних других поліпептидів містить:

(i) варіабельний домен легкого ланцюга другого імуноглобуліну (VL2), специфічний до вказаного другого білка-мішені;

(ii) варіабельний домен важкого ланцюга першого імуноглобуліну (VH1), специфічний до вказаного першого білка-мішені;

(iii) домен константної області легкого ланцюга (CL);

причому шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднується з шарніром, CH2 і CH3 іншого з перших поліпептидів, і CH1 кожного із вказаних перших поліпептидів об'єднується з CL кожного з других поліпептидів з утворенням тетравалентної молекули;

при цьому

a) вказані VL1 і VH1 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний перший білок-мішень;

b) вказані VL2 і VH2 об'єднуються з утворенням сайту зв'язування, який зв'язує вказаний другий білок-мішень;

c) вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить тирозин в позиції 252, треонін в позиції 254 і глутамінову кислоту в позиції 256, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата; і

d) вказаний перший білок-мішень являє собою ФАВЛ (BAFF), а вказаний другий білок-мішень являє собою ІЛ-23А, або вказаний перший білок-мішень являє собою ІЛ-23А, а вказаний другий білок-мішень ФАВЛ (BAFF),

і при цьому:

(i) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:2, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:1, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(ii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:2 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:1; або

(iii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:85, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:84, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:4; або

(iv) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:85 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:84; або

(v) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:87, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:86, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(vi) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:87 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:86; або

(vii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:89, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:88, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(viii) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:89 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:88; або

(ix) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:91, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:90, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:4 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:3; або

(x) вказаний VL1 містить SEQ ID NO:4, вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3, вказаний VL2 містить SEQ ID NO:91 і вказаний VH2 містить SEQ ID NO:90.

У деяких варіантах реалізації, які відносяться до вищевказаного аспекту, кожний із вказаних перших поліпептидів додатково містить перший лінкер між вказаним VL1 і вказаним VH2, і кожний із вказаних других поліпептидів додатково містить другий лінкер між вказаним VL2 і вказаним VH1. У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер або вказаний другий лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, вказаний перший лінкер і вказаний другий лінкер містять амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69). У деяких варіантах реалізації, кожний із вказаних перших поліпептидів додатково містить третій лінкер між вказаним VH2 або вказаним VL1 і вказаним CH1, і кожний із вказаних других поліпептидів додатково містить четвертий лінкер між вказаним VH1 або вказаним VL2 і вказаним CL. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер або вказаний четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність LGGGSG (SEQ ID NO:70). У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і вказаний четвертий лінкер містять амінокислотну послідовність LGGGSG (SEQ ID NO:70). У деяких варіантах реалізації, вказаний

третій лінкер і/або вказаний четвертий лінкер містять необов'язковий залишок цистеїну. У деяких варіантах реалізації, вказаний третій лінкер і/або вказаний четвертий лінкер містять амінокислотну послідовність GGCGGG (SEQ ID NO:135) або LGGCGGGS (SEQ ID NO:136). У деяких варіантах реалізації, вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить аланін в позиціях 234 і аланін в позиції 235, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата. У деяких варіантах реалізації, амінокислотну послідовність вказаної шарнірної області, вказаної константної області 2 важкого ланцюга (CH2) або вказаної константної області 3 важкого ланцюга (CH3) отримують з IgG1 або з IgG4. У деяких варіантах реалізації, вказана шарнірна область містить амінокислотну послідовність EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76), амінокислотну послідовність LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) або амінокислотну послідовність ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134). У деяких варіантах реалізації, (i) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6; або

(ii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(iv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(v) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(vi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(vii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(viii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(ix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(x) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xiii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xiv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xvi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xvii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xviii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xx) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

Інші аспекти розкриття винаходу відносяться до сполуки, яка містить два перших поліпептиди і два других поліпептиди; причому вказані два перших поліпептиди зв'язані разом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку, і при цьому кожний вказаний перший поліпептид зв'язаний з одним вказаним другим поліпептидом за допомогою, щонайменше, одного дисульфідного зв'язку; і при цьому (i) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6; або

(ii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(iv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(v) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(vi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(vii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(viii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(ix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(x) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xiii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xiv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xv) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xvi) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xvii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xviii) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xix) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xx) кожний із вказаних перших поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і кожний із вказаних других поліпептидів містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

Також в цьому документі передбачені інші сполуки, які конкурують за зв'язування з сполукою, як описано в цьому документі, наприклад, досліджувана сполука, яка конкурує з сполукою, як описано в цьому документі, за зв'язування з ФАВЛ (BAFF) і ІЛ23А. У деяких варіантах реалізації, досліджувана сполука може мати щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичності послідовності (амінокислота до амінокислоти по всій довжині послідовності) з сполукою, як описано в цьому документі. Конкурентне зв'язування може бути визначене за допомогою будь-якого аналізу, відомого в цій галузі техніки, наприклад, рівноважного зв'язування, ELISA, поверхневого плазмонного резонансу, або спектроскопії.

У деяких варіантах реалізації, описана в цьому документі сполука специфічно зв'язується як з ФАВЛ (BAFF), так і з ІЛ23А. Сполука, яка "специфічно зв'язується" з антигеном або епітопом позначає термін, добре відомий в цій галузі техніки, і способи визначення такого специфічного зв'язування також добре відомі в цій галузі техніки. Кажуть, що молекула показує "специфічне зв'язування", якщо вона реагує або зв'язується частіше, швидше, з більшою тривалістю і/або з більшою афінністю з особливим цільовим антигеном, ніж з альтернативними цілями. Сполука "специфічно зв'язується" з цільовим антигеном або епітопом, якщо воно зв'язується з більшою афінністю, авідністю, швидше, і/або з більшою тривалістю, ніж вона зв'язується з іншими речовинами. Наприклад, сполука, яка специфічно (або селективно) зв'язується з антигеном (наприклад, ФАВЛ (BAFF) або ІЛ23А) або антигенним епітопом в цьому антигені, являє собою речовину, яка зв'язується з цим цільовим антигеном з більшою афінністю, авідністю, легше і/або з більшою тривалістю, ніж вона зв'язується з іншими антигенами або іншими епітопами в цьому ж антигені. Читаючи це визначення слід також розуміти, що, наприклад, сполука, яка специфічно зв'язується з першим цільовим антигеном, може, або не може специфічно або селективно зв'язуватися з другим цільовим антигеном. Таким чином, "специфічне зв'язування" або "вибіркове зв'язування" не обов'язково вимагає (хоча воно може включати) виключне зв'язування. В цілому, як правило, але не обов'язково, посилання на зв'язування означає селективне зв'язування. У деяких прикладах, сполука, яка "специфічно зв'язується" з цільовим антигеном, або епітопом цього антигену, може не зв'язуватися з іншими антигенами або іншими епітопами в тому ж антигені.

У деяких варіантах реалізації, сполука, як описано в цьому документі, має відповідну афінність до ФАВЛ (BAFF) або ІЛ23А, або їх антигенних епітопів. Як застосовується в цьому документі, "афінність зв'язування" відноситься до умовної константи зв'язування або K_A. K_A це протилежне константи дисоціації ($K_Д$). Сполуки, які описані в цьому документі, можуть мати афінність зв'язування ($K_Д$) щонайменше 10^{-5}, 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}, 10^{-9}, 10^{-10}, 10^{-11}, 10^{-12} М або менше для одного, або обох цільових антигенів або антигенних епітопів. Підвищена афінність зв'язування відповідає зменшеній $K_Д$. У деяких варіантах реалізації, сполуки, які описані в цьому документі мають афінність зв'язування ($K_Д$) щонайменше 10^{-11} М або менше, для одного або обох цільових антигенів або антигенних епітопів. Висока афінність зв'язування сполуки для першого антигена і другого антигена по відношенню до третього антигена може бути позначена за допомогою більш високої K_A (або меншого числового значення $K_Д$) для зв'язування першого і другого антигена, ніж K_A (або числового значення $K_Д$) для зв'язування третього антигена. У таких випадках, сполука має специфічність до першого антигена і другого антигена (наприклад, першого білка в першій конформації або йому подібного, і другого білка в першій конформації

або йому подібного) по відношенню до третього антигена (наприклад, той же перший або другий білок в другій конформації або йому подібний, або третій білок). Відмінність в афінності зв'язування (наприклад, за специфічністю або іншими показниками) може становити щонайменше 1,5, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 37,5, 50, 70, 80, 91, 100, 500, 1000, 10000 або 10^5 разів.

Афінність зв'язування (або специфічність зв'язування) може бути визначена різними способами, в тому числі, рівноважним зв'язуванням, ELISA, поверхневим плазмонним резонансом, або спектроскопією (наприклад, застосовуючи флуоресцентний аналіз). Типовими умовами для оцінки афінності зв'язування є HBS-P буфер (10 мМ HEPES pH 7,4, 150 мМ NaCl, 0,005 % (об./об.) Surfactant P20). Ці методи можуть бути застосовані для вимірювання концентрації зв'язаного зв'язуючого білка як функції концентрації цільового білка. Концентрація зв'язаного зв'язуючого білка, ([Bound]) залежить від концентрації вільного цільового білка ([Free]) і концентрації сайтів зв'язування для зв'язуючого білка на цілі, де (N) - число сайтів зв'язування на одну цільову молекулу, описується наступним рівнянням:

[Bound] = [N][Free]/($K_Д$ + [Free])

Не завжди необхідно точно визначати K_A, проте, так як іноді досить отримати кількісну оцінку афінності, наприклад, розраховану за допомогою такого способу, як ELISA або СКЗФ (сортування клітин зі збудженням флуоресценції, FACS) аналізу, яка пропорційна K_A, і, отже, може бути застосована для порівнянь, таких як: визначення, чи є афінність вищою, наприклад, в 2 рази вищою, для отримання якісної оцінки афінності, або для того, щоб передбачити афінність, наприклад, по активності в функціональному аналізі, наприклад, в аналізах in vitro або in vivo.

У деяких варіантах реалізації, сполука містить перший і другий поліпептид, як визначено в Таблиці 2А. У деяких варіантах реалізації винаходу, сполука містить:

(i) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6; або

(ii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:10; або

(iv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:11 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:12; або

(v) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(vi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(vii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:17 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:18; або

(viii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:19 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:20; або

(ix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(x) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:23 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:24; або

(xi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(xii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:27 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:28; або

(xiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(xiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:31 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32; або

(xv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(xvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36; або

(xvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(xviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40; або

(xix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:43 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:44; або

(xxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:47 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:48; або

(xxiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xxiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:51 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52; або

(xxv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xxvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xxvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xxviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xxix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xxx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xxxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xxxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

Способи отримання сполук, нуклеїнових кислот, векторів і клітин

Аспекти розкриття винаходу також включають нуклеїнові кислоти, які кодують сполуки, які описані в цьому документі, або поліпептиди, які описані в цьому документі (наприклад, перший або другий поліпептиди, які описані в цьому документі), які можуть бути закодовані разом або окремо. Полінуклеотиди, які кодують сполуки, які описані в цьому документі, або поліпептиди, які описані в цьому документі, можуть бути отримані, а нуклеотидні послідовності полінуклеотидів визначені, будь-яким способом, відомим в цій галузі техніки.

У деяких варіантах реалізації, нуклеїнова кислота міститься в векторі, такому як вектор експресії. У деяких варіантах реалізації, вектор містить промотор, який функціонально з'єднаний з нуклеїновою кислотою.

Можуть бути застосовані різні промотори для експресії сполук, які описані в цьому документі, або поліпептидів, які описані в цьому документі, які включають, але не обмежуються тільки цими: ранній проміжний промотор цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусний LTR, такий як LTR вірусу саркоми Payca, HIV-LTR, HTLV-1 LTR, ранній промотор мавпячого вірусу 40 (SV40), лак промотор UV5 E. coli і промотор tk вірусу простого герпесу.

Також можуть бути використані регульовані промотори. Такі регульовані промотори включають ті, які використовують lac репресор з E. coli як модулятор транскрипції для регулювання транскрипції з промоторів клітин ссавців, які несуть lac оператор [Brown, M. et al., Cell, 49: 603-612 (1987)], і ті, які використовують тетрацикліновий репресор (tetR) [Gossen, M., and Bujard, H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 5547-5551 (1992); Yao, F. et al., Human Gene Therapy, 9: 1939-1950 (1998); Shockelt, P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 6522-6526 (1995)]. Інші системи включають димер FK506, VP 16 або p65 з застосуванням естрадіола, RU486, дифенол мурислерона, або рапаміціна. Індуцибельні системи можна отримати в Invitrogen, Clontech і Ariad.

Можуть бути використані регульовані промотори, які містять репресор з опероном. В одному варіанті реалізації винаходу, лак-репресор з Escherichia coli може функціонувати як транскрипційний модулятор для того, щоб регулювати транскрипцію через промотори клітин ссавців, які несуть lac оператор [M. Brown et al., Cell, 49: 603-612 (1987)]; Госсен і Буджарт (1992) [M. Gossen et al., Natl. Acad. Sci. USA, 89: 5547-5551 (1992)] об'єднали тетрацикліновий репресор (tetR) з транскрипційним активатором (VP 16) для того, щоб створити гібридний білок tetR-активатор транскрипції клітини ссавця, tTa (tetR-VP 16), з tetO-несучим мінімальним промотором, отриманим з головного проміжного-раннього промотора цитомегаловірусу людини

(лЦМВ (hCMV)) для того, щоб створити a tetR-tet операційну систему для контролю генної експресії в клітинах ссавців. В одному варіанті реалізації винаходу, застосовується індуцибельний тетрацикліновий перемикач (Yao et al., Human Gene Therapy; Gossen et ah, Natl. Acad. Sci. USA, 89: 5547-5551 (1992); Shockett et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 6522-6526 (1995)).

Додатково, вектор може містити, наприклад, деякі або всі з наступних: селективний маркерний ген, такий як ген неоміцину, для селекції стабільних або тимчасових трансфектантів в клітинах ссавців; енхансерні/промоторні послідовності з негайного раннього гена ЦМВ людини для високих рівнів транскрипції; сигнали термінації транскрипції і процесингу РНК з SV40 для стабільності мРНК; точки початку реплікації SV40 і ColE1 для правильної епісомальної реплікації; внутрішні сайти зв'язування рибосоми (ВСЗР), полілінкер; і РНК промотори Т7 і SP6 для in vitro транскрипції смислової і антисмислової РНК. Підходящі вектори і способи продукування векторів, які містять трансгени є добре відомими і доступними в цій галузі техніки.

Вектор експресії, який містить нуклеїнову кислоту, може бути перенесений в клітину-господаря за допомогою звичайних методів (наприклад, електропорації, ліпосомної трансфекції і преципітації з фосфатом кальцію), і трансфіковані клітини потім культивують за допомогою загальноприйнятих методів отримання сполук, які описані в цьому документі. У деяких варіантах реалізації, експресія сполук, описаних в цьому документі, регулюється за допомогою конститутивних, індуцибельних або тканин-специфічних промоторів.

Клітини-господарі, які застосовуються для експресії сполук, описаних в цьому документі, або поліпептидів, описаних в цьому документі, можуть бути як бактеріальними клітинами, так і клітинами Escherichia coli, або, бажано, еукаріотичними клітинами. Зокрема, клітини ссавців, такі як клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), в поєднанні з вектором, таким як основний промоторний елемент проміжного раннього гена з людського цитомегаловірусу, є ефективною системою експресії для імуноглобулінів (Foecking et al. (1986) "Powerful And Versatile Enhancer-Promoter Unit For Mammalian Expression Vectors, " Gene 45:101-106; Cockett et al. (1990) "High Level Expression Of Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases In Chinese Hamster Ovary Cells Using Glutamine Synthetase Gene Amplification, " Biotechnology 8:662-667).

Для експресії сполук, описаних в цьому документі, або поліпептидів, описаних в цьому документі, може бути застосовано безліч господар-експресуючих векторних систем. Такі господар-експресуючі системи являють собою переносники, за допомогою яких кодуючі послідовності сполук, які описані в цьому документі, або поліпептиди, які описані в цьому документі, можуть бути продуковані і згодом очищені, але також є клітини, які можуть, коли трансформовані або трансфіковані з допомогою відповідних кодуючих нуклеотидних послідовностей, експресувати сполуки, які описані в цьому документі, in situ. Вони включають, але не обмежуються лише цими: мікроорганізми, такі як бактерії, (наприклад, E. coli та B. subtilis) трансформовані рекомбінантними бактеріофаговими ДНК, плазмідними ДНК або космідними ДНК векторами експресії, які містять кодуючі послідовності сполук, описаних в цьому документі; дріжджі (наприклад, Saccharomyces pichia), трансформовані рекомбінантними дріжджовими векторами експресії, які містять послідовності, що кодують сполуки, які описані в цьому документі; клітинні системи комах, інфіковані рекомбінантними вірусними векторами експресії (наприклад, baclovirus), які містять послідовності, що кодують сполуки, які описані в цьому документі; клітинні системи рослин, інфіковані рекомбінантними вірусними векторами експресії (наприклад, вірусом мозаїки цвітної капусти (CaMV) і вірусом тютюнової мозаїки (ВТМ)) або трансформовані рекомбінантними плазмідними векторами експресії (наприклад, Ті плазміди), які містять послідовності, які кодують молекули сполук, описаних в цьому документі; або клітинні системи ссавців (наприклад, клітини COS, CHO, BHK, 293, 293T, 3T3, лімфоцитарні клітини (дивитися патент США №5807715), клітини Per C.6 (людські клітини сітківки, розроблені Crucell), які несуть рекомбінантні конструкції експресії, що містять промотори, отримані з геному клітин ссавців (наприклад, промотора металотіонеїна) або вірусів ссавців (наприклад, пізній аденовірусний промотор; промотор 7,5К вірусу осповакцини).

У бактеріальних системах, може бути з великою перевагою відібрано ряд векторів експресії, в залежності від застосування, призначеного для сполуки, яка експресується. Наприклад, коли має бути вироблено велику кількість такого білка, для отримання фармацевтичних композицій сполук, описаних в цьому документі, можуть бути бажаними вектори, які керують експресією високих рівнів гібридних білкових продуктів, які легко очищуються. Такі вектори включають, але не обмежуються лише цими: вектор експресії pUR278 E. coli (Ruther et al. (1983) "Easy Identification Of cDNA Clones, " EMBO J. 2: 1791-1794), в якому кодуюча послідовність може бути лігована окремо в вектор в рамці з lac Z кодуючою областю, таким чином, що продукується гібридний білок; вектори pIN (Inouye et al. (1985) "Up-Promoter Mutations In The lpp Gene Of

Escherichia Coli, " Nucleic Acids Res. 13: 3101-3110; Van Heeke et al. (1989) "Expression Of Human Asparagine Synthetase In Escherichia Coli, " J. Biol. Chem. 24: 5503-5509), тощо. Можуть також бути застосовані вектори pGEX для того, щоб експресувати поліпептиди як гібридні білки з глутатіон S-трансферазою (GST). Загалом, такі гібридні білки є розчинними і можуть бути легко очищені з лізованих клітин шляхом адсорбції і зв'язування з матриксними глутатіон-агарозними кульками, з подальшим елюювання в присутності вільного глутатіону. Вектори pGEX призначені для включення тромбінових або Xa протеазних сайтів розщеплення, таким чином, клонований цільовий генний продукт може бути звільнений від GST-частини.

У системах комах, вірус ядерного поліедроза Autographa califomica (AcNPV) застосовується в якості вектора для експресії чужорідних генів. Вірус розмножується в клітинах Spodoptera frugiperda. Кодуюча послідовність може бути клонована окремо в несуттєві області (наприклад, ген поліедрина) вірусу, і розміщена під контролем промотора AcNPV (наприклад, промотором поліедрина).

У клітинах-господарях ссавців може бути застосований ряд систем експресії на основі вірусів. У тих випадках, коли аденовірус застосовується як вектор експресії, кодуюча послідовність інтересу може бути лігована з комплексом контролю транскрипції/трансляції, наприклад, пізнім промотором і тристоронньою лідерною послідовністю. Цей химерний ген може бути вставлений в геном аденовірусу за допомогою in vitro або in vivo рекомбінації. Вставка в несуттєву область вірусного генома (наприклад, область E1 або E3) призведе до отримання рекомбінантного вірусу, який є життєздатним і здатним експресувати молекулу імуноглобуліну в інфікованих господарях (наприклад, див. Logan et al. (1984) "Adenovirus Tripartite Leader Sequence Enhances Translation Of mRNAs Late After Infection, " Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3655-3659). Також можуть знадобитися специфічні сигнали ініціації, для ефективної трансляції вбудованих послідовностей, що кодують антитіло(а). Ці сигнали включають ATG ініціюючий кодон і суміжні послідовності. Крім цього, кодон ініціації повинний бути в фазі з рамкою зчитування бажаної кодуючої послідовності, щоб забезпечити трансляцію всієї вставки. Ці екзогенні сигнали контролю трансляції та кодони ініціації можуть бути різного походження, як природного, так і синтетичного. Ефективність експресії може бути збільшена шляхом включення відповідних елементів транскрипції, енхансерних елементів, термінаторів транскрипції і т. д. (див. Bitter et al. (1987) "Expression And Secretion Vectors For Yeast, " Methods in Enzymol. 153: 516-544).

Крім цього, може бути обраний штам клітини-господаря, який модулює експресію вставлених послідовностей, або модифікує і обробляє генний продукт бажаним специфічним чином. Такі модифікації (наприклад, глікозилювання) і обробка (наприклад, розщеплення) білкових продуктів, можуть бути важливі для функції білка. Наприклад, в деяких варіантах реалізації винаходу, сполуки, які описані в цьому документі, можуть бути експресовані як один генний продукт (наприклад, як єдиний поліпептидний ланцюг, тобто, як полібілковий прекурсор), який вимагає протеолітичного розщеплення за допомогою нативних або рекомбінантних клітинних механізмів для того, щоб утворити окремі поліпептиди сполук, описаних в цьому документі. Таким чином, розкриття винаходу охоплює проектування нуклеотидної послідовності для кодування прекурсорної полібілкової молекули, яка містить поліпептиди сполук, описаних в цьому документі, що містить кодуючі послідовності, здатні направляти пост-трансляційне розщеплення вказаного полібілкового прекурсора. Пост-трансляційне розщеплення полібілкового прекурсора призводить до утворення поліпептидів сполук, описаних в цьому документі. Пост-трансляційне розщеплення молекули прекурсору, яка містить поліпептиди сполук, описаних в цьому документі, може відбуватися in vivo (тобто всередині клітини-господаря за допомогою нативних або рекомбінантних клітинних систем/механізмів, наприклад фуринового розщеплення у відповідному сайті) або може відбуватися in vitro (наприклад, інкубація вказаного поліпептидного ланцюга в композиції, яка містить протеази або пептидази з відомою активністю, і/або в композиції, яка містить умови або реагенти, відомі тим, що сприяють бажаній протеолітичній активності). Очищення і модифікація рекомбінантних білків добре відомі в цій галузі техніки, і таким чином дизайн полібілкового прекурсора може включати в себе ряд варіантів реалізації винаходу, які легко можуть бути розпізнані кваліфікованим фахівцем. Будь-які відомі протеази або пептідази, які відомі в цій галузі техніки, можуть бути застосовані для описаної модифікації молекули прекурсору, наприклад, тромбін або фактор Xa (Nagai et al. (1985) "Oxygen Binding Properties Of Human Mutant Hemoglobins Synthesized In Escherichia Coli, " Proc. Nat. Acad. Sci. USA 82: 7252-7255, і їх огляд виконаний в Jenny et al. (2003) "A Critical Review Of The Methods For Cleavage Of Fusion Proteins With Thrombin And Factor Xa, " Protein Expr. Purif. 31: 1-11, кожен з яких включений в даний документ в повному обсязі за допомогою посилання)), Ентерокиназа (Collins-Racie et al. (1995) "Production Of Recombinant Bovine

Enterokinase Catalytic Subunit In Escherichia Coli Using The Novel Secretory Fusion Partner DsbA, " Biotechnology 13: 982-987 цим включений в даний документ в повному обсязі за допомогою посилання)), фурин, і AcTEV (Parks et al. (1994) "Release Of Proteins And Peptides From Fusion Proteins Using A Recombinant Plant Virus Proteinase, " Anal. Biochem. 216: 413-417 цим включений в даний документ в повному обсязі за допомогою посилання)) і протеаза С3 ящура.

Різні клітини-господарі мають характерні і специфічні механізми пост-трансляційного процесингу і модифікації білків і генних продуктів. Можуть бути вибрані відповідні клітинні лінії або хазяйські системи для забезпечення правильної модифікації і процесингу чужорідного експресованого білка. З цією метою можуть бути застосовані еукаріотичні клітини-господарі, які володіють клітинною машинерією для правильного процесингу первинного транскрипту, глікозилювання і фосфорилювання генного продукту. Такі клітини-господарі ссавців включають, але не обмежуються лише цими: CHO, VERY, BHK, HeLa, COS, MDCK, 293, 293T, 3T3, WI38, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 і T47D, CRL7030 і Hs578Bst.

Стабільна експресія є бажаною для довгострокового, високоврожайного продукування рекомбінантних білків. Наприклад, можуть бути розроблені клітинні лінії, які стабільно експресують сполуки, описані в цьому документі. Замість того, щоб застосовувати вектори експресії, які містять вірусні точки початку реплікації, клітини-господарі можуть бути трансформовані ДНК, що контролюється відповідними контролюючими елементами експресії (наприклад, промотор, енхансерні послідовності, термінатори транскрипції, сайти поліаденілювання і т. д.), і маркером селекції. Після введення чужорідної ДНК, спроектованим клітинам можуть дозволити рости впродовж 1-2 днів в збагаченому середовищі, а потім їх перемикають на селективне середовище. Маркер селекції в рекомбінантній плазміді надає стійкість до речовини, за допомогою якої проводять відбір, і дозволяє клітинам стабільно інтегрувати плазміду в їх хромосоми і рости утворюючи осередки, які, в свою чергу, можуть бути клоновані і розширені в клітинні лінії. Цей спосіб може бути з перевагою використаний для розробки клітинних ліній, які експресують сполуки, описані в цьому документі. Такі сконструйовані клітинні лінії можуть бути особливо корисними для скринінгу та оцінки сполук, які взаємодіють безпосередньо або побічно з сполуками, які описані в цьому документі.

Може бути застосований ряд систем відбору, включаючи, але не обмежуючись лише цими: ген тимідинкінази вірусу простого герпесу (Wigler et al. (1977) "Transfer Of Purified Herpes Virus Thymidine Kinase Gene To Cultured Mouse Cells, "Cell 11: 223-232), ген гіпоксантин-гуанін фосфорибозилтрансферази (Szybalska et al. (1992) "Use Of The HPRT Gene And The HAT Selection Technique In DNA-Mediated Transformation Of Mammalian Cells First Steps Toward Developing Hybridoma Techniques And Gene Therapy, " Bioessays 14: 495-500), і ген аденін фосфорибозилтрансферази (Fowy et al. (1980) "Isolation Of Transforming DNA: Cloning The Hamster aprt Gene, "Cell 22: 817-823) можуть бути застосовані в tk-, hgprt- або aprt- клітинах, відповідно. Крім цього, антиметаболітна стійкість може бути використана в якості основи відбору для наступних генів: dhfr, який надає стійкість до метотрексату (Wigler et al. (1980) "Transformation Of Mammalian Cells With An Amplifiable Dominant-Acting Gene, " Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 3567-3570; O'Hare et al. (1981) "Transformation Of Mouse Fibroblasts To Methotrexate Resistance By A Recombinant Plasmid Expressing A Prokaryotic Dihydrofolate Reductase, " Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 1527-1531); gpt, який надає стійкість до мікофенолової кислоти (Mulligan et al. (1981) "Selection For Animal Cells That Express The Escherichia coli Gene Coding For Xanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase, " Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 2072-2076); neo, який надає стійкість до аміноглікозиду G-418 (Tolstoshev (1993) "Gene Therapy, Concepts, Current Trials And Future Directions, " Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32: 573-596; Mulligan (1993), "The Basic Science Of Gene Therapy, " Science 260: 926-932; і Morgan et al. (1993), "Human Gene Therapy, "Ann. Rev. Biochem. 62: 191-217) і hygro, який надає стійкість до гігроміцину (Santerre et al. (1984) "Expression Of Prokaryotic Genes For Hygromycin B And G418 Resistance As Dominant-Selection Markers In Mouse L Cells, "Gene 30: 147-156). Способи, широко відомі в цій галузі рекомбінантної ДНК технології, і які можуть бути застосовані, описані в Ausubel et al. (Eds.), 1993, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY; Kriegler, 1990, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY; and in Chapters 12 and 13 Dracopoli et al. (Eds), 1994, Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY.; Colberre-Garapin et al. (1981) "A New Dominant Hybrid Selective Marker for Higher Eukaryotic Cells, "J. Mol. Biol. 150: 1-14.

Рівні експресії сполук, які описані в цьому документі, або поліпептидів, які описані в цьому документі, можуть бути збільшені за допомогою вектора ампліфікації (для ознайомлення див. Bebbington and Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987). Коли

маркер у векторній системі, яка експресує сполуку, яка описана в цьому документі, може бути ампліфікований, збільшення рівня інгібітору, присутнього в культурі клітини-господаря дозволить збільшити кількість копій маркерного гена. Оскільки область ампліфікації зв'язана з нуклеотидною послідовністю сполуки, яка описана в цьому документі, або поліпептиду, який описаний в цьому документі, виробництво поліпептиду також зросте (Crouse et al. (1983) "Expression And Amplification Of Engineered Mouse Dihydrofolate Reductase Minigenes, "Mol. Cell. Biol. 3: 257-266).

Клітина-господар може бути спільно трансфікована двома векторами експресії, першим вектором, який кодує перший поліпептид сполуки, яка описана в цьому документі, і другим вектором, який кодує другий поліпептид сполуки, яка описана в цьому документі. Два вектори можуть містити ідентичні маркери селекції, які роблять можливим однакову експресію обох поліпептидів. В альтернативному варіанті, може бути застосований єдиний вектор, який кодує обидва поліпептиди. Кодуючі послідовності поліпептидів сполук, описаних в цьому документі, можуть містити кДНК або геномну ДНК.

Як тільки сполука, описана в цьому документі, або поліпептид, описаний в цьому документі, була(був) рекомбінантно експресована(ний), вона(він) може бути очищена(ний) будь-яким способом, відомим в цій галузі техніки для очищення поліпептидів, полібілків або антитіл (наприклад, аналогічний схемам очищення антитіл, заснованим на антигенній селективності), наприклад, хроматографією (наприклад, іонообмінною, афінною, зокрема афінною до специфічного антигену (за необхідності після відбору за допомогою білка А, де сполука містить Fc домен (або його частину)), і ексклюзіонною хроматографією), центрифугуванням, диференціальною розчинністю, або будь-яким іншим стандартним методом для очищення поліпептидів або антитіл.

Інші аспекти винаходу пов'язані з клітиною, яка містить нуклеїнову кислоту, описану в цьому документі, або вектор, описаний в цьому документі. Клітина може бути прокаріотичною або еукаріотичною клітиною. У деяких варіантах реалізації винаходу, клітина є клітиною ссавця. Наведені в якості прикладу типи клітин описані в цьому документі.

Ще інші аспекти винаходу пов'язані зі способом продукування сполуки, описаної в цьому документі, або поліпептиду, описаного в цьому документі (наприклад, першого поліпептиду або другого поліпептиду), способом, що включає отримання клітин, описаних в цьому документі, і експресію нуклеїнової кислоти, описаної в цьому документі, у вказаній клітині. У деяких варіантах реалізації винаходу, спосіб додатково включає виділення і очищення сполуки, описаної в цьому документі, або поліпептиду, описаного в цьому документі.

Способи лікування і композиції для застосування в медицині

Інші аспекти розкриття винаходу пов'язані зі способами лікування і композиціями для застосування в медицині. Не обмежуючими прикладами сполук, для застосування в таких способах, і композиції є ті, що містять:

(i) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6; або

(ii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:10; або

(iv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:11 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:12; або

(v) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(vi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(vii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:17 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:18; або

(viii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:19 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:20; або

(ix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(x) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:23 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:24; або

(xi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(xii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:27 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:28; або

(xiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(xiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:31 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32; або

(xv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(xvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36; або

(xvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(xviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40; або

(xix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:43 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:44; або

(xxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:47 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:48; або

(xxiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xxiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:51 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52; або

(xxv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xxvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xxvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xxviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xxix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xxx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xxxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xxxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

У деяких варіантах реалізації, спосіб лікування або застосування є способом лікування аутоімунного або запального захворювання, або застосуванням в такому способі. У деяких варіантах реалізації, спосіб включає введення сполуки, описаної в цьому документі, або фармацевтичної композиції, яка містить вказану сполуку, суб'єкту, наприклад, суб'єкту, який має або знаходиться під ризиком набути аутоімунне або запальне захворювання.

Суб'єкт, що піддається лікуванню за допомогою способів, описаних в цьому документі, може бути ссавцем, більш бажано людиною. Ссавці включають, але не обмежені лише цими: сільськогосподарських тварин, спортивних тварин, домашніх тварин, приматів, коней, собак, кішок, мишей і щурів. Людський суб'єкт, який потребує лікування, може бути людським суб'єктом, що має, або перебуває під ризиком набути захворювання, або у нього підозрюють наявність захворювання. Суб'єкт, який має захворювання, може бути виявлений за допомогою звичайного медичного огляду, наприклад, фізичного обстеження, лабораторного тестування, функціональної перевірки органу, КТ сканування або УЗД. Суб'єкт, який підозрюється в наявності будь-якого такого захворювання може демонструвати один або декілька симптомів захворювання. Ознаки та симптоми захворювань, наприклад, аутоімунних і запальних захворювань, добре відомі фахівцям в цій галузі техніки. Суб'єкт з ризиком набуття захворювання може бути суб'єктом, що має один або більше факторів ризику цього захворювання.

Необмежуючі приклади аутоімунних захворювань включають в себе: вовчаковий нефрит (ВН (LN)) (системний червоний вовчак (СЧВ (SLE)) з ураженням нирок), системний червоний вовчак (СЧВ (SLE)), первинний синдром Шегрена (ПСШ (pSS)), хворобу Шегрена, хворобу "трансплантат проти господаря" (ХТПГ) (наприклад, хронічна хвороба "трансплантат проти господаря" (ХХТПГ (cGVHD))), системний склероз (СС (SSc)), асоційований з антинейтрофільним цитоплазматичним антитілом (АНЦА (ANCA)) васкуліт (AAB (AAV)), ревматоїдний артрит, псоріаз, діабет 1 типу, системний червоний вовчак, відторгнення трансплантата, аутоімунне захворювання щитовидної залози (хвороба Хашимото), саркоїдоз, склеродермію, гранулематозний васкуліт, хворобу Крона, неспецифічний виразковий коліт, хворобу Шегрена, анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, поліміозит дерматоміозит, вузликовий периартеріїт, імунологічно-опосередковане пухирчасте захворювання шкіри, синдром Бехчета, розсіяний склероз, системну склеродермію, хворобу Гудпасчера, або імунологічно-опосередкований гломерулонефрит.

Необмежуючі приклади запальних захворювань включають: ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, вогнищеву алопецію, анколізуючий спондиліт, антифосфоліпідний синдром, аутоімунну хворобу Аддісона, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунний гепатит, аутоімунне захворювання внутрішнього вуха, аутоімунний лімфопроліферативний синдром (АЛПС), аутоімунну тромбоцитопенічну пурпуру (АТП), хворобу Бехчета, бульозний пемфігоїд, кардіоміопатію, черевний спру дерматит, синдром хронічної втоми, імунодефіцит (CFIDS), хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, рубцевий пемфігус, холодову лектинову хворобу, синдром Тіб'єржа-Вейсенбаха, хворобу Крона, хворобу Дего, дерматоміозит, ювенільний дерматоміозит, дискоїдний вовчак, істотну змішану кріоглобулінемію, фіброміалго-фіброміозіт, хворобу Грейвса, синдром Гієна-Барре, тиреоїдит Хашимото, ідіопатичний легеневий фіброз, хворобу Верльгофа (ІТП), IgA нефропатію, інсулінозалежний цукровий діабет (тип I), ювенільний артрит, хворобу Мен'єра, змішане захворювання сполучної тканини, розсіяний склероз, міастенію, пухирчатку звичайну, перніциозну анемію, вузликовий периартеріїт, поліхондрит, плюригландулярні синдроми, ревматичну поліміалгію, поліміозит і дерматоміозит, первинну агаммаглобулінемію, первинний біліарний цироз печінки, псоріаз, феномен Рейно, синдром Рейтера, ревматичну лихоманку, саркоїдоз, склеродермію, синдром Шегрена, синдром м'язової скутості, артеріїт Такаясу, скроневий артеріїт/гігантоклітинний артеріїт, неспецифічний виразковий коліт, увеїт, васкуліт, вітіліго, і гранулематоз Вегенера. У деяких варіантах реалізації, аутоімунне і запальне захворювання є хворобою Крона, анкілозуючим спондилітом або псоріатичним артритом.

Щоб практикувати спосіб, описаний в цьому документі, ефективна кількість сполуки або фармацевтичної композиції, що описані в цьому документі, може бути введена суб'єкту (наприклад, людині), який потребує лікування. Відомі різні системи доставки і можуть застосовуватися для введення сполук цієї технології. Способи введення включають, але не обмежуються лише цими: внутрішньошкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревний, внутрішньовенний, підшкірний, інтраназальний, епідуральний і оральний шляхи. Сполуки цієї технології можна вводити, наприклад, шляхом інфузії, болюса або ін'єкції, і їх можна вводити разом з іншими біологічно активними агентами, такими як протизапальні засоби. Введення може бути системним або місцевим. У бажаних варіантах реалізації винаходу, введення виконують підшкірної ін'єкцією. Лікарський засіб для подібних ін'єкцій може бути приготований в, наприклад, попередньо заповнених шприцах, які можна вводити один раз кожні два тижні.

"Ефективна кількість", як застосовується в цьому документі, відноситься до кількості кожної сполуки, яка необхідна, щоб надати терапевтичний ефект суб'єкту, або самостійно, або в комбінації з однією або більше іншими сполуками. Ефективні кількості можуть бути різними, як визначено фахівцями в цій галузі техніки, в залежності від конкретного стану, що підлягає лікуванню, тяжкості стану, індивідуальних параметрів суб'єкта, включаючи вік, фізичний стан, розмір, стать, вагу, тривалість лікування, характер супутньої терапії (якщо така є), конкретний шлях введення і подібні фактори, які знаходяться в межах знань і досвіду лікаря. Ці чинники є добре відомими фахівцям в цій галузі техніки, і можуть бути виявлені за допомогою не більше ніж рутинних експериментів. Бажано, в цілому, як правило, щоб застосовувалася максимальна доза окремих компонентів або їх комбінацій, тобто, найвища безпечна доза з медичної точки зору. Фахівцям в цій галузі техніки буде зрозуміло, що суб'єкт може наполягати на більш низькій дозі або допустимій дозі з медичних причин, психологічних причин або з будь-яких інших причин.

Емпіричні чинники, такі як період напіввиведення, як правило, будуть сприяти визначенню дозування. Наприклад, сполуки, сумісні з імунною системою людини, такі як сполуки, які містять області з гуманізованих антитіл або повністю людських антитіл, можуть бути застосовані, щоб

продовжити період напіввиведення сполуки і запобігти тому, щоб сполука була атакована імунною системою господаря. Частота введення може бути визначена і скоригована в ході лікування, зазвичай, але не обов'язково, заснована на лікуванні і/або пригніченні і/або поліпшенні та/або уповільненні захворювання. В альтернативному варіанті, можуть бути доцільними лікарські препарати з безперервним уповільненим вивільненням сполуки. У цій галузі техніки відомі різні лікарські форми і пристрої для досягнення уповільненого вивільнення.

У деяких варіантах реалізації, дозування відбувається щодня, кожні два дні, кожні три дні, кожні чотири дні, кожні п'ять днів, або кожні шість днів. У деяких варіантах реалізації, частота дозування становить раз на тиждень, кожні 2 тижні, кожні 4 тижні, кожні 5 тижнів, кожні 6 тижнів, кожні 7 тижнів, кожні 8 тижнів, кожні 9 тижнів, або 10 тижнів, або раз на місяць, кожні 2 місяці, або кожні 3 місяці або довше. Прогрес цієї терапії можна легко контролювати за допомогою звичайних методів і аналізів. Режим дозування (в тому числі застосовуваних сполук) може змінюватися з плином часу.

У деяких варіантах реалізації, дорослому суб'єкту з нормальною вагою можуть бути введені дози, які варіюють від близько 0,01 до 1000 мг/кг. У деяких варіантах реалізації, доза становить від 1 до 200 мг. Конкретна схема прийому лікарського засобу, тобто доза, час та повторення, буде залежати від конкретного суб'єкта та історії хвороби цього суб'єкта, а також від властивостей сполуки (наприклад, періоду напіввиведення сполуки та інших чинників, які добре відомі фахівцям в цій галузі техніки).

У контексті цього винаходу, відповідна доза сполуки, як описано в цьому документі, буде залежати від конкретної залученої сполуки (або композиції на її основі), складу і шляху введення, типу і тяжкості захворювання, від того чи сполука вводиться з профілактичною або лікувальною метою, попередньої терапії, клінічної історії суб'єкта і відповіді на антагоніст, і на розсуд лікаря. Як правило, лікар буде керувати введенням сполуки до тих пір, поки не буде досягнута встановлена доза, яка дозволяє досягти бажаного результату. Введення однієї або більше сполук може бути безперервним або періодичним, в залежності, наприклад, від фізіологічного стану реципієнта, в залежності від того чи є ціль введення терапевтичною або профілактичною, так і інших факторів, відомих досвідченим фахівцям. Введення сполуки може бути по суті безперервним впродовж заздалегідь обраного періоду часу або може бути розбите на ряд розділених проміжками часу доз, наприклад, до, під час або після прояву захворювання.

Як застосовується в цьому документі, термін "лікування" відноситься до застосування або введення сполуки, або композиції, яка містить сполуку, суб'єкту, що має захворювання, симптоми захворювання або схильність до захворювання, з метою вилікувати, загоїти, пом'якшити, полегшити, змінити, виправити, поліпшити, або вплинути на хворобу, симптом захворювання або схильність до захворювання.

Полегшення захворювання включає в себе уповільнення розвитку або прогресування захворювання, або зниження тяжкості захворювання. Полегшення хвороби не обов'язково вимагає лікувальних результатів. Як застосовується в цьому документі, "уповільнити" розвиток захворювання означає затримати, перешкодити, уповільнити, стабілізувати і/або відстрочити прогресування захворювання. Це уповільнення може бути різної тривалості, в залежності від історії хвороби і/або осіб, яких лікують. Спосіб "уповільнення" або полегшення розвитку захворювання, або затримки початку захворювання - це спосіб, який знижує ймовірність розвитку одного або більше симптомів захворювання в даний конкретний період часу і/або знижує ступінь симптомів впродовж певного періоду часу, в порівнянні з ситуацією, коли спосіб не застосовується. Такі порівняння зазвичай опираються на клінічні дослідження з використанням ряду суб'єктів, достатнього для отримання статистично значущого результату.

"Розвиток" або "прогресування" захворювання означає початкові прояви і/або подальше прогресування захворювання. Розвиток захворювання може бути виявлений і оцінений за допомогою стандартних клінічних методів, які добре відомі в цій галузі техніки. Проте, розвиток також відноситься до прогресування, яке може бути непомітним. Для цілей цього розкриття винаходу, розвиток або прогресування пов'язаний(не) з біологічним перебігом симптомів. "Розвиток" включає в себе виникнення, рецидив і початок. Як застосовується в цьому документі, "початок" або "виникнення" хвороби включає першопочатковий початок і/або рецидив.

У деяких варіантах реалізації, сполуку, яка описана в цьому документі, вводять суб'єкту, який потребує лікування, в об'ємі, достатньому для інгібування активності одного, або обох ФАВЛ (BAFF) або ІЛ23А мінімум на 20 % (наприклад, 30 % 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або більше) in vivo або in vitro. Способи визначення інгібуючої здатності сполуки відомі в цій галузі техніки. Наведені в якості прикладів аналізи інгібування ФАВЛ (BAFF) або ІЛ23А пропонуються в прикладах.

Загальноприйняті способи, відомі фахівцям в цій галузі медицини, можуть бути застосовані для введення сполуки або фармацевтичної композиції суб'єкту, в залежності від типу захворювання, яке буде лікуватися, або місця захворювання. Ця композиція також може бути введена за допомогою інших загальноприйнятих шляхів, наприклад, введена перорально, парентерально, шляхом вдихання спрею, місцево, ректально, назально, трансбуккально, вагінально або через імплантований резервуар. Термін "парентерально", як застосовується в цьому документі, включає підшкірне, внутрішньошкірне, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньосуглобове, внутрішньоартеріальне, внутрішньосиновіальное введення, введення в порожнину хребетного каналу, введення у вогнище ураження, і внутрішньочерепне впорскування або інфузійні методи. Крім цього, вона може бути введена суб'єкту шляхом введення речовини повільного всмоктування, як застосовують 1-, 3- або 6-місячні речовини повільного всмоктування або біодеградуючі матеріали і способи.

Фармацевтичні композиції

Ще інші аспекти розкриття винаходу пов'язані з фармацевтичною композицією, яка містить сполуку, описану в цьому документі. Композиція, яка містить сполуку цієї технології (наприклад, сполуку, яке є специфічною як до ФАВЛ (BAFF), так і ІЛ23А), може бути введена суб'єкту, який має або знаходиться під ризиком набути аутоімунне або запальне захворювання. Вже згадана технологія додатково відноситься до застосування сполуки розглянутої технології у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного або запального захворювання. Сполуки можуть бути введені або поодинці, або в поєднанні з іншими композиціями для профілактики, або лікування аутоімунного або запального захворювання. Необмежуючими прикладами сполук цієї технології для використання в таких фармацевтичних композиціях є ті, які включають:

(i) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6; або

(ii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8; або

(iii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:10; або

(iv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:11 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:12; або

(v) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:13 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:14; або

(vi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:15 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:16; або

(vii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:17 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:18; або

(viii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:19 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:20; або

(ix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; або

(x) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:23 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:24; або

(xi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:25 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:26; або

(xii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:27 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:28; або

(xiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:29 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:30; або

(xiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:31 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32; або

(xv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:34; або

(xvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36; або

(xvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; або

(xviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40; або

(xix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42; або

(xx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:43 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:44; або

(xxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або

(xxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:47 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:48; або

(xxiii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50; або

(xxiv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:51 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52; або

(xxv) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:53 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:54; або

(xxvi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:55 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56; або

(xxvii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:57 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58; або

(xxviii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:60; або

(xxix) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:61 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:62; або

(xxx) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:63 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:64; або

(xxxi) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:65 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:66; або

(xxxii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:67 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

Як застосовується в цьому документі, термін "фармацевтична композиція" відноситься до складу сполуки, описаної в цьому документі, в поєднанні з фармацевтично-прийнятним носієм. Фармацевтична композиція може додатково містити додаткові речовини (наприклад, для специфічної доставки, збільшення періоду напіввиведення, або інші терапевтичні сполуки).

Як застосовується в цьому документі, термін "фармацевтично-прийнятний носій" позначає фармацевтично-прийнятну речовину, композицію або переносник, такий як рідкий або твердий наповнювач, розчинник, наповнювач, допоміжні речовини (наприклад, змазуюча речовина, тальк, стеарат кальцію або цинку, або стеаринова кислота), або матеріал для інкапсулювання розчинника, які беруть участь в перенесенні або транспортуванні сполуки з однієї ділянки тіла (наприклад, ділянки введення), в іншу ділянку (наприклад, орган, тканину або частину тіла). Фармацевтично-прийнятний носій є "прийнятним" в сенсі сумісності з іншими компонентами лікарського засобу і не шкодить тканинам суб'єкта (наприклад, є фізіологічно сумісним, стерильним, має фізіологічний pH і т. д.). Деякі приклади речовин, які можуть слугувати в якості фармацевтично-прийнятних носіїв, включають: 1) цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; 2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; 3) целюлозу та її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза і ацетат целюлози; 4) порошкоподібний трагакант; 5) солод; 6) желатин; 7) мастильні речовини, такі як магнію стеарат, лаурилсульфат натрію і тальк; 8) наповнювачі, такі як масло какао і воски супозиторіїв; 9) масла, такі як арахісове масло, бавовняне масло, сафлорова олія, кунжутне масло, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєве масло; 10) гліколі, такі як пропіленгліколь; 11) поліоли, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь (ПЕГ); 12) складні ефіри, такі як етил-олеат і етил-лауринат; 13) агар; 14) буферні речовини, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; 15) альгінову кислоту; 16) апірогенну воду; 17) ізотонічний фізіологічний розчин; 18) розчин Рінгера; 19) етиловий спирт; 20) розчини з забуференим pH; 21) поліефіри, полікарбонати та/або поліангідриди; 22) об'ємостворюючі речовини, такі як поліпептиди і амінокислоти; 23) компонент сироватки, такий як сироватковий альбумін, ЛПВЩ і ЛПНЩ; 22) С2-С12 спирти, такі як етанол; та 23) інші нетоксичні сумісні речовини, які застосовуються в фармацевтичних лікарських препаратах. Також до складу можуть входити: змочуючі речовини, забарвлюючі речовини, антиадгезиви, покриваючі речовини, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизатори, консерванти й антиоксиданти. Такі терміни, як "наповнювач", "носій", "фармацевтично-прийнятний носій" або подібні застосовуються як взаємозамінні в цьому документі.

У деяких варіантах реалізації, сполуку цієї технології в композиції вводять шляхом ін'єкції, за допомогою катетера, за допомогою супозиторія або за допомогою імплантату, при цьому

імплантат може бути пористим, непористим, або желеподібною речовиною, включаючи мембрану, таку як гумова мембрана або волокно. Як правило, при введенні композиції використовують матеріали, на яких сполука досліджуваної технології не абсорбується.

В інших варіантах реалізації, сполуки цієї технології поставляються в системі з контрольованим вивільненням. В одному варіанті реалізації винаходу, може бути застосований насос (дивитися, наприклад, Langer, 1990, Science 249: 1527-1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88: 507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574). В іншому варіанті реалізації винаходу, можуть бути використані полімерні матеріали. (Дивитися, наприклад, Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger and Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61. See also Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71: 105.) Інші системи контрольованого вивільнення обговорюються, наприклад, в Langer, вище.

Сполуки досліджуваної технології можна вводити у вигляді фармацевтичних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість зв'язуючого агента, і одного або декількох фармацевтично-сумісних інгредієнтів.

У типових варіантах реалізації винаходу, фармацевтична композиція виготовлена відповідно до рутинних процедур в якості фармацевтичної композиції, адаптованої для внутрішньовенного або підшкірного введення суб'єкту, наприклад, людині. Як правило, композиції для введення шляхом ін'єкцій є розчинами в стерильному фізіологічному водному буфері. У разі необхідності, фармкомпозиція також може містити речовину, яка підвищує розчинність, і місцевий анестетик, такий як лідокаїн, для полегшення болю в місці ін'єкції. В цілому, як правило, компоненти поставляються або окремо, або в суміші в дозованому вигляді, наприклад, у вигляді сухого ліофілізованого порошку або безводного концентрату в герметично закритому контейнері, такому як ампула або сашет, із зазначенням кількості активної речовини. Коли фармкомпозиція повинна бути введена вливанням, вона може бути приготована у вигляді флакона для вливання, що містить стерильну фармацевтично-чисту воду або фізіологічний розчин. Коли фармкомпозицію вводять за допомогою ін'єкції, може бути надана ампула зі стерильною водою для ін'єкцій або фізіологічним розчином, таким чином компоненти можуть бути змішані перед введенням.

Фармацевтична композиція для системного введення може бути рідиною, наприклад, стерильним фізіологічним розчином, розчином Рінгера з лактозою або розчином Хенка. Крім цього, фармацевтична композиція може бути у твердій формі, і повторно розчинена або ресуспендована відразу перед застосуванням. Також розглядаються ліофілізовані форми.

Фармацевтична композиція може міститися всередині ліпідних частинок або везикул, таких як ліпосоми або мікрокристали, які також підходять для парентерального введення. Частинки можуть мати будь-яку підходящу структуру, наприклад, одношарову або багатошарову, якщо тільки композиції містяться в них. Сполуки можуть бути захопленими в стабілізовані плазмід-ліпідні частинки (СПЛЧ), які містять ліпід злиття диолейоілфосфатидилетаноламін (ДОФЕ), низькі рівні (5-10 мл%) катіонного ліпіду, і які стабілізовані за допомогою поліетиленгліколевого (ПЕГ) покриття (Zhang Y. P. et ah, Gene Ther. 1999, 6: 1438-47). Позитивно заряджені ліпіди, такі як N-[1-(2,3-диолеоілокси) пропіл]-N, N,N-триметил-амонійметилсульфат, або "ДОТАП", особливо бажані для таких частинок і везикул. Приготування таких ліпідних частинок є добре відомим. Дивитися, наприклад, патенти США № 4880635; 4906477; 4911928; 4917951; 4920016 і 4921757.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути введені або упаковані, наприклад, в якості одноразової дози. Термін "одноразова доза", коли застосовується по відношенню до фармацевтичної композиції цього розкриття винаходу, відноситься до фізично дискретних одиниць, які придатні для одиничного дозування для суб'єкта, кожна одиниця містить задану кількість активної речовини, розраховану для створення бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з необхідним розчинником, наприклад, носієм або переносником.

У деяких варіантах реалізації, сполука, описана в цьому документі, може бути зв'язана з терапевтичною частиною, наприклад, протизапальним засобом. Методи для з'єднання таких терапевтичних частин з поліпептидами, включаючи, наприклад, домени Fc, добре відомі; дивитися, наприклад, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (Eds.), 1985, pp. 243-56, Alan R. Liss, Inc.); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (Eds.), 1987, pp. 623-53, Marcel Dekker, Inc.); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review ", in Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical

Applications, Pinchera et al. (Eds.), 1985, pp. 475-506) "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al. (Eds.), 1985, pp. 303-16, Academic Press; і Thorpe et al. (1982) "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates, " Immunol. Rev., 62: 119-158.

Додатково, фармацевтична композиція може бути запропонована в якості фармацевтичного набору, який містить: а) контейнер, який містить сполуку цього винаходу в ліофілізованій формі; і б) другий контейнер, який містить фармацевтично-прийнятний розчинник (наприклад, стерильну воду) для ін'єкцій. Фармацевтично-прийнятний розчинник може бути застосований для відновлення або розведення ліофілізованої сполуки цієї технології. За необхідності, до такого контейнера(рів) може бути приєднане повідомлення у формі, визначеній урядовим агентством, яке регулює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних, або біологічних продуктів, для яких повідомлення відображає схвалення органом виробництва, застосування або продажу для введення людині.

В іншому аспекті реалізації винаходу, включено промисловий виріб, який містить матеріали, корисні для лікування описаних вище захворювань. У деяких варіантах реалізації, промисловий виріб містить контейнер і етикетку. Підходящі контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони, шприци і пробірки. Контейнери можуть бути виготовлені з різних матеріалів, таких як скло або пластик. У деяких варіантах реалізації, контейнер містить композицію, яка є ефективною при лікуванні захворювань, описаних в цьому документі, і може мати стерильний порт доступу. Наприклад, контейнер може являти собою пакет для внутрішньовенного розчину або флакон, який має пробку, яка пробивається голкою для підшкірних ін'єкцій. Активна речовина в композиції являє собою сполуку за цією технологією. У деяких варіантах реалізації, етикетка на контейнері, або яка приєднана до контейнера, вказує, що композиція застосовується для лікування захворювання на вибір. Промисловий виріб може додатково містити другий контейнер, який містить фармацевтично-прийнятний буфер, такий як фосфатно-сольовий буферний розчин, розчин Рінгера або розчин глюкози. Він може додатково містити інші матеріали, бажані з комерційної точки зору користувача, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки, шприци і вкладиші з інструкцією із застосування.

Не вдаючись в подробиці, вважається, що фахівець в цій галузі техніки, опираючись на наведений вище опис винаходу, використовує це розкриття винаходу в повному об'ємі. Внаслідок цього, такі конкретні варіанти реалізації розглядаються лише як ілюстративні, а не як такі, що обмежують решту розкриття винаходу в будь-якій формі. Всі публікації, які цитуються в цьому документі, включені шляхом посилання для цілей або об'єкта винаходу, які згадуються в цьому документі.

Приклади

Приклад 1. Конструювання ілюстративних сполук, націлених на ІЛ23А і ФАВЛ (BAFF).

Сполуки цієї технології отримували рекомбінантними методами, відомими в цій галузі техніки (див., наприклад, публікації PCT WO 2006/113665, WO 2008/157379 і WO 2010/080538, вміст яких включено в цей документ за допомогою посилання). В таблиці 2А наведені ілюстративні сполуки, які зв'язуються як з ІЛ23А, так і з ФАВЛ (BAFF), які використовуються в прикладах нижче. Якщо коротко, плазміди, які кодують перший і другий поліпептиди для кожної сполуки, були трансфіковані разом в клітини CHO-S, застосовуючи FreeStyle MAX Reagent (CHO). Клітини культивували впродовж 13-14 днів, і сполуки, які були продуковані клітинами, очищували, використовуючи Білок-А хроматографію. Сполуки були додатково очищені за допомогою ексклюзіонної хроматографії.

Таблиця 2А

Ілюстративні сполуки, які зв'язують ІЛ23А і ФАВЛ (BAFF)

Ідентифікатор сполуки	vL великого ланцюга	vH великого ланцюга	vL малого ланцюга	vH малого ланцюга	3-й і/або 4-й типи лінкера	Ізотип константного домену	SEQ ID NO: (1-й/2-й поліпептиди)
Сполука E	ФАВЛ (BAFF) (1) VL (SEQ ID NO:2)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	LGGGSG (SEQ ID NO:70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	5/6

Таблиця 2А

Ілюстративні сполуки, які зв'язують ІЛ23А і ФАВЛ (BAFF)

Ідентифікатор сполуки	vL великого ланцюга	vH великого ланцюга	vL малого ланцюга	vH малого ланцюга	3-й і/або 4-й типи лінкера	Ізотип константного домену	SEQ ID NO: (1-й/2-й поліпептиди)
Сполука V	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	ФАВЛ (BAFF)(1) VL (SEQ ID NO:2)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO:70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	7/8
Сполука U	ФАВЛ (BAFF)(1) VL (SEQ ID NO:2)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	9/10
Сполука T	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	ФАВЛ (BAFF)(1) VL (SEQ ID NO:2)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	11/12
Сполука X	ФАВЛ (BAFF)(1) VL (SEQ ID NO:2)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	13/14
Сполука F	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	ФАВЛ (BAFF)(1) VL (SEQ ID NO:2)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	15/16
Сполука W	ФАВЛ (BAFF)(1) VL (SEQ ID NO:2)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	17/18
Сполука S	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	ФАВЛ (BAFF)(1) VL (SEQ ID NO:2)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	19/20
Сполука G	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (4) VH (SEQ ID NO:84)	ФАВЛ (BAFF) (4) VL (SEQ ID NO: 85)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	21/22
Сполука AA	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (4) VH (SEQ ID NO:84)	ФАВЛ (BAFF) (4) VL (SEQ ID NO: 85)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	23/24
Сполука I	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (4) VH (SEQ ID NO:84)	ФАВЛ (BAFF) (4) VL (SEQ ID NO: 85)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	25/26
Сполука AB	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID	ФАВЛ (BAFF) (4)	ФАВЛ (BAFF) (4)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID	E(C-1) (SEQ ID	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ	27/28

Таблиця 2А

Ілюстративні сполуки, які зв'язують ІЛ23А і ФАВЛ (BAFF)

Ідентифікатор сполуки	vL великого ланцюга	vH великого ланцюга	vL малого ланцюга	vH малого ланцюга	3-й і/або 4-й типи лінкера	Ізотип константного домену	SEQ ID NO: (1-й/2-й поліпептиди)
	NO:4)	VH (SEQ ID NO:84)	VL (SEQ ID NO: 85)	NO:3)	NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	ID NO:129)	
Сполука K	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (5) VH (SEQ ID NO:86)	ФАВЛ (BAFF) (5) VL (SEQ ID NO:87)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	29/30
Сполука AC	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (5) VH (SEQ ID NO:86)	ФАВЛ (BAFF) (5) VL (SEQ ID NO:87)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	31/32
Сполука M	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (5) VH (SEQ ID NO:86)	ФАВЛ (BAFF) (5) VL (SEQ ID NO:87)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	33/34
Сполука AD	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (5) VH (SEQ ID NO:86)	ФАВЛ (BAFF) (5) VL (SEQ ID NO:87)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	35/36
Сполука C	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (6) VH (SEQ ID NO:88)	ФАВЛ (BAFF) (6) VL (SEQ ID NO:89)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	37/38
Сполука AE	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (6) VH (SEQ ID NO:88)	ФАВЛ (BAFF) (6) VL (SEQ ID NO:89)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	39/40
Сполука D	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (6) VH (SEQ ID NO:88)	ФАВЛ (BAFF) (6) VL (SEQ ID NO:89)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	41/42
Сполука AF	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (6) VH (SEQ ID NO:88)	ФАВЛ (BAFF) (6) VL (SEQ ID NO:89)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	43/44
Сполука A	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (7) VH (SEQ ID NO:90)	ФАВЛ (BAFF) (7) VL (SEQ ID NO:91)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	45/46
Сполука AG	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (7) VH (SEQ ID NO:90)	ФАВЛ (BAFF) (7) VL (SEQ ID NO:91)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	47/48

Таблиця 2А

Ілюстративні сполуки, які зв'язують ІЛ23А і ФАВЛ (BAFF)

Ідентифікатор сполуки	vL великого ланцюга	vH великого ланцюга	vL малого ланцюга	vH малого ланцюга	3-й і/або 4-й типи лінкера	Ізотип константного домену	SEQ ID NO: (1-й/2-й поліпептиди)
					1) (SEQ ID NO:83)		
Сполука B	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (7) VH (SEQ ID NO:90)	ФАВЛ (BAFF) (7) VL (SEQ ID NO:91)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:74)	49/50
Сполука AH	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (7) VH (SEQ ID NO:90)	ФАВЛ (BAFF) (7) VL (SEQ ID NO:91)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-спіраль(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	51/52
Сполука H	ФАВЛ (BAFF) (4) VL (SEQ ID NO:85)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (4) VH (SEQ ID NO:84)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	53/54
Сполука J	ФАВЛ (BAFF) (4) VL (SEQ ID NO: 85)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (4) VH (SEQ ID NO:84)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:74)	55/56
Сполука L	ФАВЛ (BAFF) (5) VL (SEQ ID NO:87)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (5) VH (SEQ ID NO:86)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	57/58
Сполука N	ФАВЛ (BAFF) (5) VL (SEQ ID NO:87)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (5) VH (SEQ ID NO:86)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:74)	59/60
Сполука O	ФАВЛ (BAFF) (6) VL (SEQ ID NO:89)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (6) VH (SEQ ID NO:88)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	61/62
Сполука P	ФАВЛ (BAFF) (6) VL (SEQ ID NO:89)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (6) VH (SEQ ID NO:88)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:74)	63/64
Сполука Q	ФАВЛ (BAFF) 7) VL (SEQ ID NO:91)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (7) VH (SEQ ID NO:90)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	65/66
Сполука R	ФАВЛ (BAFF) (7) VL (SEQ ID NO:91)	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)	ФАВЛ (BAFF) (7) VH (SEQ ID NO:90)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:74)	67/68

VL - варіабельний домен легкого ланцюга, VH - варіабельний домен важкого ланцюга, кожний ланцюг містить лінкер GGGSGGG (SEQ ID NO:69) між VL і VH

.

Контрольні антитіла також були застосовані для цілей порівняння. Контролем слугували моноклональні антитіла, націлені або на ФАВЛ (BAFF) або на ІЛ23.

Таблиця 2B

Контрольні антитіла/антагоніст

Контрольні сполуки	Послідовність	
Контрольне антитіло 1 (моноклональне антитіло до ФАВЛ (BAFF)) (ФАВЛ (BAFF) (1))	ФАВЛ (BAFF)(1) VH (SEQ ID NO:1)	ФАВЛ (BAFF)(1) VL (SEQ ID NO:2)
Контрольний гібридний білок антагоніст 2 (селективний антагоніст ФАВЛ (BAFF) без антитіла) (ФАВЛ (BAFF) (2))	ФАВЛ (BAFF)(2) (SEQ ID NO:131)	
Контрольне антитіло 3 (моноклональне антитіло до ФАВЛ (BAFF)) (ФАВЛ (BAFF) (3))	ФАВЛ (BAFF)(3) VH (SEQ ID NO:132)	ФАВЛ (BAFF)(3) VL (SEQ ID NO:133)
Контрольне антитіло 4 (моноклональне антитіло до ІЛ-23А) (ІЛ-23А (1))	ІЛ23А(1) VH (SEQ ID NO:3)	ІЛ23А(1) VL (SEQ ID NO:4)

Приклад 2. Термічна стабільність сполук

Способи

Відстежували термічне розгортання і агрегацію 2 мг/мл розчинів сполук в фосфатному буфері від 20 °C до 110 °C при темпі сканування 60 °C/год. за допомогою автоматичного капілярного диференціального скануючого калориметра (ДСК) (MicroCal, LLC, Бостон). Було виконано два сканування з відповідним буфером для того, щоб налаштувати термічну історію приладу і отримати базову лінію для кожного зразка, при цьому середнє цих сканувань віднімається із наступної білкової термограми для отримання справжньої теплоємності. Нормовані результати сканування згодом аналізували за допомогою Origin 7.0. Базові лінії до початку переходу віднімали для кожної результуючої термограми теплоємності для того, щоб отримати результуючу надлишкову теплоємність (Ср, ех) як функцію від температури. Вказані значення температур переходу (Тм) представляють позиції пікових максимумів, визначених при візуальному огляді експериментальних термограм.

Результати

Результати наведені в Таблиці 3. Дані показують, що ілюстративні сполуки, націлені на ІЛ23А і ФАВЛ (BAFF), мають діапазон температур переходу для першого піку (T_{m1}), що варіює від 51,59 до 71,25□С. Результати є несподіваними, оскільки всі ілюстративні сполуки мають однакову загальну структуру і містять ті ж генні послідовності VH і VL, націлені на ІЛ-23А. Сполуки з більш високими температурами переходу більш стабільні і, як очікується, мають тривалий термін зберігання.

Таблиця 3

Температури переходу теплового розгортання для сполук

Ідентифікатор сполуки	T_{m1} (°C)	T_{m2} (°C)
Сполука A	69,35	83,63
Сполука B	65,87	--
Сполука C	67,89	82,36
Сполука D	64,93	--
Сполука E	51,59	68,8
Сполука F	52,75	64,48
Сполука G	70,88	83,21
Сполука H	71,25	83,62
Сполука I	67,83	--
Сполука J	68,26	--
Сполука K	68,33	83,23
Сполука L	68,3	82,58
Сполука M	64,98	--
Сполука N	65,52	--
Сполука O	67,79	83,85

Таблиця 3

Температури переходу теплового розгортання для сполук

Ідентифікатор сполуки	T_{m1} (°C)	T_{m2} (°C)
Сполука P	65,09	--
Сполука Q	69,19	81,9
Сполука R	65,97	--
Сполука X	52,36	64,53

Приклад 3. Поверхневий плазмонний резонанс (ППР) афінності ілюстративних сполук

Досліджувані сполуки були проаналізовані за допомогою ППР, щоб визначити спорідненість до ФАВЛ (BAFF) і ІЛ23А.

Матеріали і способи:

ППР-експерименти були виконані на приладі ProteOn XPR36 (Bio Rad). GLM-чіп був попередньо оброблений за допомогою послідовних упорскувань 60 сек 0,5 % ДСН (додецилсульфат натрію, SDS), 50 мМ розчину NaOH, і 100 мМ HCl при швидкості потоку 30 мкл/хв як у вертикальному, так і в горизонтальному напрямках.

Попередньо оброблений GLM-чіп був активований за допомогою впорскування суміші EDC (1-етил-3- (3-диметиламінопропіл)карбодиімід) (76,7 мг/мл) і сульфо-NHS (N-гідроксисульфосукцинімід) (21,7 мг/мл) з співвідношенням 1:1 в 6 горизонтальних каналів. IgG коза-анти-людина (GAHA) Fc гамма (Invitrogen) в концентрації 30 мкг/мл в 10 мМ, pH 5,0 натрій-ацетатному буфері був іммобілізований до 8000 резонансних одиниць на активованому GLM чипі в 6 горизонтальних каналах. Чіп був остаточно деактивований за допомогою 1 М етаноламін-HCl в 6 горизонтальних каналах. Підготовлений чіп GAHA був повернутий у вертикальне положення для захоплення досліджуваних сполук по 5 вертикальних каналах, і останній канал був використаний в якості референсної колонки.

Чіп захоплення був знову розміщений в горизонтальній площині для зв'язування. Зв'язаний людський ІЛ-23 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc) в п'яти концентраціях, 10,0 нМ, 5,00 нМ, 2,50 нМ, 1,25 нМ і 0,625 нМ, був введений горизонтально по поверхні досліджуваних сполук впродовж 10 хвилин зі швидкістю потоку 40 мкл/хв в наступному буфері пробігу (Bio Rad): фосфатно-сольовий буфер (pH 7,4), 0,005 % Tween 20. Була дозволена дисоціація впродовж 2 год. Поверхня GAHA була відновлена за допомогою короткого імпульсного вприскування (18 секунд) 0,85 % фосфорної кислоти (Bio Rad) при швидкості потоку 100 мкл/хв в горизонтальному і вертикальному напрямках після 10 хв асоціації та 2 год. дисоціації. Відновлений GAHA був готовий до ще одного циклу зв'язування. Зв'язування сполук з ІЛ23 яванського макака, ФАВЛ (BAFF) людини або ФАВЛ (BAFF) яванського макака проводили аналогічним чином, але концентрації титрування для зв'язування з ФАВЛ (BAFF) людини або ФАВЛ (BAFF) яванського макака становили 6,25 нМ, 3,12 нМ, 1,56 нМ, 0,78 нМ і 0,39 нМ.

Результати:

Результати в Таблиці 4 показують, що обидві досліджувані сполуки були здатні зв'язувати ФАВЛ (BAFF) і ІЛ23 з константою дисоціації (КД) в пікомолярному діапазоні.

Таблиця 4

Афінність сполук, які зв'язуються з ФАВЛ (BAFF) і ІЛ23

Ідентифікатор сполуки	$K_д$ для ФАВЛ (BAFF) людини (пМ)	$K_д$ для ФАВЛ (BAFF) яванського макака (пМ)	$K_д$ для ІЛ23 людини (пМ)	$K_д$ для ІЛ23 яванського макака (пМ)
Сполука A	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15
Сполука B	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15
Сполука C	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15
Сполука D	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15
Сполука E	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15
Сполука F	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15	менше ніж 15

Приклад 4. Інгібування активації NFkB, індукованої тримером ФАВЛ (BAFF) людини або яванського макака в клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO з люциферазним репортером

Матеріали/Способи:

Якщо коротко, людські клітини NFkB CHO ФАВЛР (BAFFR) з люциферазним репортером збирали, промивали, підраховували і ресуспендували до концентрації $1,6\times10^6$ клітин на мл в аналітичному середовищі (АС) (об./об.) 1 % пеніциліну/стрептоміцину в X-VIVO15, хімічно визначеному безсироватковому середовищі (Lonza). Рекомбінантний тример ФАВЛ (BAFF) людини або яванського макака (Boynringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) був приготовлений при одній концентрації (52 пМ) в АС і попередньо проінкубований з АС окремо, або з послідовними титруваннями досліджуваної сполуки впродовж 30 хвилин при 37 °С, 5 % CO_2 в інкубаторі зі зволоженням. Після попередньої інкубації ФАВЛ (BAFF) плюс досліджувана сполука, 50 мкл суміші(ей) додавали до 50 мкл клітин і тестову плашку додатково інкубували при 37 °С (як описано) впродовж 24 годин. Контрольні зразки отримували або АС (нестимульовані контролі), або рекомбінантний тример ФАВЛ (BAFF), розведений в АС (стимульовані контролі). Після 24-годинної інкубації, клітинну суспензію обробляли 100 мкл STEADY-Glo реагенту (Promega), слідуючи інструкціям виробника, і аналізували на експресію люциферази. Результуючі Відносні Одиниці Люмінесценції (ВОЛ) були нанесені на графік проти Log10 наномолярної концентрації досліджуваної сполуки, причому значення IC_{50} і IC_{90} були розраховані із застосуванням 4-х параметричної логістичної моделі, підтримуваної надбудовою Excel Xlfit (ID Business Solutions Limited). Значення IC_{50} і IC_{90} досліджуваної сполуки розраховували, як описано вище, і геометричні середні були розраховані в декількох експериментах, і показані в Таблиці 5 і Таблиці 6.

Результати:

Досліджувані сполуки залежним від дози чином інгібували активацію NFkB, індуковану тримером ФАВЛ (BAFF) людини або яванського макака в клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO з люциферазним репортером. Результати, проілюстровані в Таблиці 5 і 6, показують, що геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для досліджуваних сполук були співставними або вищими, ніж для контрольних антагоністів ФАВЛ (BAFF).

Таблиця 5

Геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для інгібування тримера ФАВЛ (BAFF) людини в репортерних клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO

Ідентифікатор сполуки	IC_{50} (пМ)	IC_{90} (пМ)
Сполука A	43	180
Сполука B	39	256
Сполука C	35	110
Сполука D	34	172
Сполука F	72	293
Сполука O	27	119
Сполука P	19	88
Сполука Q	26	108
Сполука R	30	139
Сполука X	106	361
Контрольне антитіло 1 (ФАВЛ (BAFF) (1))	232	743
Контрольний гібридний білок антагоніст 2 (ФАВЛ (BAFF) (2))	173	914
Контрольне антитіло 3 (ФАВЛ (BAFF) (3))	70	417

Таблиця 6

Геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для інгібування тримера ФАВЛ (BAFF) яванського макака в ФАВЛР (BAFFR)-CHO репортерних клітинах

Ідентифікатор сполуки	IC_{50} Геометричне середнє пМ	IC_{90} Геометричне середнє пМ
Сполука A	132	191
Сполука B	132	295
Сполука D	118	248
Контрольне антитіло 1 (ФАВЛ (BAFF) (1))	288	635
Контрольний гібридний білок антагоніст 2	602	1089

Таблиця 6

Геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для інгібування тримера ФАВЛ (BAFF) яванського макака в ФАВЛР (BAFFR)-CHO репортерних клітинах

Ідентифікатор сполуки	IC_{50} Геометричне середнє пМ	IC_{90} Геометричне середнє пМ
(ФАВЛ (BAFF) (2))		
Контрольне антитіло 3 (ФАВЛ (BAFF) (3))	257	588

Приклад 5. Інгібування активації NFkB, індукованої тримером ФАВЛ (BAFF) людини в клітинах ТАЦІ (TACI)-CHO з люциферазним репортером

Матеріали/Способи:

Якщо коротко, людські клітини NFkB CHO ТАЦІ (TACI) з люциферазним репортером збирали, промивали, підраховували і ресуспендували до концентрації 1,6 × 10^6 клітин на мл в аналітичному середовищі (АС (AM)) (об./об.) 1 % пеніциліну/стрептоміцину в X-VIVO15, хімічно визначеному безсироватковому середовищі (Lonza). Рекомбінантний тример ФАВЛ (BAFF) людини (Boynringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) був приготовлений при одній концентрації (222 пМ) в АС і попередньо проінкубований з АС окремо, або з послідовними титруваннями досліджуваної сполуки впродовж 30 хвилин при 37 °C, 5 % CO2 в інкубаторі зі зволоженням. Після попередньої інкубації ФАВЛ (BAFF) плюс досліджувана сполука, 50 мкл суміші(ей) додавали до 50 мкл клітин і тестову плашку додатково інкубували при 37 °C (як описано) впродовж 24 годин. Контрольні зразки отримували або АС (нестимульовані контролі), або рекомбінантний тример ФАВЛ (BAFF) людини, розведений в АС (стимульовані контролі). Після 24-годинної інкубації, клітинну суспензію обробляли 100 мкл STEADY-Glo реагенту (Promega), слідуючи інструкціям виробника, і аналізували на експресію люциферази. Результуючі Відносні Одиниці Люмінесценції (ВОЛ) були нанесені на графік проти Log10 наномолярної концентрації досліджуваної сполуки, причому значення IC_{50} і IC_{90} були розраховані із застосуванням 4-х параметричної логістичної моделі, підтримуваної надбудовою Excel Xlfit (ID Business Solutions Limited). Значення IC_{50} і IC_{90} досліджуваної сполуки розраховували, як описано вище, і геометричні середні були розраховані в декількох експериментах, і показані в Таблиці 7.

Результати:

Досліджувані сполуки залежним від дози чином інгібували активацію NFkB, індуковану тримером ФАВЛ (BAFF) людини в клітинах ТАЦІ (TACI)-CHO з люциферазним репортером. Результати, проілюстровані в Таблиці 7, показують, що геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для досліджуваної сполуки були співставними або вищими, ніж для контрольних антагоністів ФАВЛ (BAFF).

Таблиця 7

Геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для інгібування тримера ФАВЛ (BAFF) людини в репортерних клітинах ТАЦІ (TACI)-CHO

Ідентифікатор сполуки	IC_{50} Геометричне середнє пМ	IC_{90} Геометричне середнє пМ
Сполука A	159	417
Сполука B	159	510
Сполука D	163	436
Контрольне антитіло 1 (ФАВЛ (BAFF) (1))	273	576
Контрольний гібридний білок антагоніст 2 (ФАВЛ (BAFF) (2))	829	1945
Контрольне антитіло 3 (ФАВЛ (BAFF) (3))	241	618

Приклад 6. Інгібування активації NFkB, індукованої 60-мером ФАВЛ (BAFF) в клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO з люциферазним репортером

Матеріали/Способи:

Якщо коротко, людські клітини NFkB CHO ФАВЛР (BAFFR) з люциферазним репортером збирали, промивали, підраховували і ресуспендували до концентрації 1,6×10^6 клітин на мл в аналітичному середовищі (АС) (об./об.) 1 % пеніциліну/стрептоміцину в X-VIVO15, хімічно визначеному безсироватковому середовищі (Lonza). Рекомбінантний 60-мер ФАВЛ (BAFF)

людини (Boynringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) був приготовлений при одній концентрації (4,2 пМ) в АС і попередньо проінкубований з АС окремо, або з послідовними титруваннями досліджуваної сполуки впродовж 30 хвилин при 37 °С, 5 % CO2 в інкубаторі зі зволоженням. Після попередньої інкубації ФАВЛ (BAFF) плюс досліджувана сполука, 50 мкл суміші(ей) додавали до 50 мкл клітин і тестову плашку додатково інкубували при 37 °С (як описано) впродовж 24 годин. Контрольні зразки отримували або АС (АМ) (нестимульовані контролі), або рекомбінантний людський 60-мер ФАВЛ (BAFF), розбавлений в АС (АМ) (стимульовані контролі). Після 24-годинної інкубації, клітинну суспензію обробляли 100 мкл STEADY-Glo реагенту (Promega), слідуючи інструкціям виробника, і аналізували на експресію люциферази. Результуючі Відносні Одиниці Люмінесценції (ВОЛ) були нанесені на графік проти Log10 наномолярної концентрації досліджуваної сполуки, причому значення IC_{50} і IC_{90} були розраховані із застосуванням 4-х параметричної логістичної моделі, підтримуваної надбудовою Excel Xlfit (ID Business Solutions Limited). Значення IC_{50} і IC_{90} досліджуваної сполуки розраховували, як описано вище, і геометричні середні були розраховані в декількох експериментах, і показані в Таблиці 8.

Результати:

Досліджувані сполуки залежним від дози чином інгібували активацію NFkB, індуковану 60-мером ФАВЛ (BAFF) людини в клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO з люциферазним репортером. Результати, проілюстровані в Таблиці 8, показують, що геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для досліджуваних сполук A, B, C, D, O, P, Q і R були вищими, ніж для контрольних антагоністів ФАВЛ (BAFF).

Таблиця 8

Геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для інгібування 60-мера ФАВЛ (BAFF) людини в репортерних клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO

Ідентифікатор сполуки	IC_{50} (пМ)	IC_{90} (пМ)
Сполука A	6	19
Сполука B	6	17
Сполука C	6	14
Сполука D	4	12
Сполука F	1300	7388
Сполука O	5	6
Сполука P	2	9
Сполука Q	5	13
Сполука R	5	16
Сполука X	1555	6839
Контрольне антитіло 1 (ФАВЛ (BAFF) (1))	24075	180053
Контрольний гібридний білок антагоніст 2 (ФАВЛ (BAFF) (2))	43	107
Контрольне антитіло 3 (ФАВЛ (BAFF) (3))	15	38

Приклад 7: Нейтралізація активації NFkB, індукованої зв'язаним з мембраною ФАВЛ (BAFF) в клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO з люциферазним репортером

Матеріали/Способи:

Клітини CHO-K1, які експресують ФАВЛ (BAFF) людини, підраховували і ресуспендували до концентрації 2×10^6 клітин на мл в стандартному ростовому середовищі. Щоб зупинити розщеплення зв'язаного з мембраною ФАВЛ (BAFF), клітини обробляли 0,125 % параформальдегіду (Electron Microscopy) та інкубували при кімнатній температурі впродовж однієї години. Зафіксовані людські клітини ФАВЛ (BAFF) CHO-K1 потім промивали і ресуспендували до 2×10^6 клітин на мл в стандартному ростовому середовищі, та інкубували впродовж ночі при 37 °С, 5 % CO_2. Потім, зафіксовані людські клітини ФАВЛ (BAFF) CHO-K1 збирали і ресуспендували до концентрації $3,2\times10^6$ клітин на мл в X-VIVO15, хімічно визначеному безсироватковому аналітичному середовищі (Lonza) (АС (АМ)), яке містить 1 % пеніциліну/стрептоміцину (об./об.).

Людські клітини NFkB CHO ФАВЛР (BAFFR) з люциферазним репортером збирали, промивали і ресуспендували до концентрації $1,6\times10^6$ клітин на мл в аналітичному середовищі. Зафіксовані людські клітини ФАВЛ (BAFF) CHO-K1, приготовлені до $3,2\times10^6$ клітин на мл в АС (АМ), і попередньо проінкубовані з послідовними титруваннями досліджуваних сполук впродовж

30 хвилин, потім додавали до 50 мкл клітин NFkB CHO ФАВЛР (BAFFR) людини з люциферазним репортером, і додатково інкубували при 37 °C впродовж 24 годин. Контрольні репортерні клітини отримували або лише АС (АМ) (нестимульовані контролі), або зафіксовані людські клітини ФАВЛ (BAFF) CHO-K1, розведені в АС (АМ) (стимульовані контролі). Після 24-годинної інкубації зразки обробляли 100 мкл реагенту STEADY-Glo (Promega) і аналізували на експресію люциферази. Відносні Одиниці Люмінесценції (ВОЛ) були нанесені на графік проти Log_{10} наномолярної концентрації досліджуваних сполук, причому значення IC_{50} і IC_{90} були розраховані із застосуванням 4-х параметричної логістичної моделі, підтримуваної надбудовою Excel Xlfit (ID Business Solutions Limited). Значення IC_{50} і IC_{90} досліджуваних сполук розраховували, як описано вище, і геометричні середні були розраховані в декількох експериментах, і показані в Таблиці 9.

Результати

Досліджувані сполуки залежним від дози чином інгібували активацію NFkB, індуковану зв'язаним з мембраною людським ФАВЛ (BAFF) в клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO з люциферазним репортером. Результати, проілюстровані в Таблиці 9, показують, що значення IC_{50} і IC_{90} для досліджуваних сполук були вищими, ніж для всіх трьох контрольних антагоністів ФАВЛ (BAFF).

Таблиця 9

Геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для інгібування зв'язаного з мембранною ФАВЛ (BAFF) в репортерних клітинах ФАВЛР (BAFFR)-CHO

Ідентифікатор сполуки	IC_{50} (пМ)	IC_{90} (пМ)
Сполука A	118	1015
Сполука B	125	1139
Сполука D	104	938
Контрольне антитіло 1 (ФАВЛ (BAFF) (1))	553	10116
Контрольний гібридний білок антагоніст 2 (ФАВЛ (BAFF) (2))	581	3678
Контрольне антитіло 3 (ФАВЛ (BAFF) (3))	250	2916

Приклад 8. Пригнічення активності ІЛ-23 людини в лімфобластах В-лімфоцитів (клітини DB) з STAT3-люциферазним репортером

Матеріали/Способи:

Лімфобласти В-лімфоцитів (клітини DB, ATCC каталожний номер CRL-2289) були стабільно трансдуковані лентивірусним STAT-3/люциферазним репортерним геном (Qiagen). Трансдуковані клітини утримували під селекцією з використанням пуроміцина (Life Technologies). Повним культуральним середовищем було середовище RPMI-1640 (Life Technologies), доповнене 10 % ФБС (фетальна бичача сироватка) (Hyclone) і 2 мкг/мл пуроміцина (Life Technologies). Аналітичним середовищем було середовище RPMI-1640 (Life Technologies), доповнене 10 % ФБС (Hyclone).

Сконструйовані клітини DB-STAT3 висівали в кількості 20000 клітин/лунка, в 96-лункову білу плашку з пласким дном, в 80 мкл/лунка аналітичного середовища. Досліджувані сполуки (10х) готували в поліпропіленових 96-лункових плашках з округлим дном в аналітичному середовищі, і розбавляли відповідно для досягнення діапазонів доз від 1 мкг/мл до 10 пг/мл. 10 мкл розбавлених досліджуваних молекул або аналітичного середовища (для контрольних лунок) додавали в кожну лунку в трьох повторностях. У кожну лунку додавали 10 мкл 10-кратного людського ІЛ-23 (до кінцевої концентрації 75 нг/мл на плашку). В альтернативному варіанті, 10 мкл середовища додавали в контрольні лунки. Доза ІЛ-23, обрана для застосування в аналізі, є стимулюючою дозою EC_{60} ІЛ-23 людини для сконструйованих клітин DB, як визначено в попередніх дослідженнях. Планшети інкубували впродовж ночі при 37 °C в 5 % CO_2. Був приготовлений реагент ONE-Glo™ (Promega) для люциферазного аналізу, і було додано 100 мкл в кожну лунку, і перемішано. Люмінесценцію вимірювали на зчитувачі плашок Envision, а потім наносили на графік (вісь у) по відношенню до концентрації антитіл (вісь х). Значення IC_{50} сполук визначали шляхом застосування даних до сигмоїдальної дозозалежної функції з 4 параметрами, із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism 6. Значення IC_{90} визначали шляхом обчислення даних за допомогою Find ECanything за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 6. Геометричні середні були розраховані в декількох експериментах, і показані в Таблиці 10.

Результати

Результати показали, що досліджувані сполуки здатні пригнічувати активність ІЛ-23 людини в клітинах DB з STAT3-люциферазним репортером.

Таблиця 10

Геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для інгібування ІЛ-23 людини в лімфобластах В-клітин

Ідентифікатор сполуки	IC_{50} (пМ)	IC_{90}(пМ)
Сполука A	145	1229
Сполука B	161	1101
Сполука C	189	2330
Сполука D	128	3087
Контрольне антитіло 4 (ІЛ-23A (1))	79	634

Приклад 9: Інгібування активності ІЛ-23 людини і яванського макака в спленоцитах миші

Матеріали і способи

Мононуклеарні клітини з мишачих селезінок (самки мишей C57BL/6 у віці менше 13 тижнів; Jackson Laboratories) були виділені, промиті, підраховані і ресуспендовані до 4×10^6 клітин/мл в стандартному середовищі для Т-ліфоцитів (ТКС). Сто мікролітрів суспензії мІЛ-2/спленоцитів додавали в 96-лункові плашки для мікротитрування. Рекомбінантний людський ІЛ-23 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) або рекомбінантний ІЛ-23 яванського макака (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) розводили в ТКС (ТСМ) (середовище для культивування тканин) і попередньо інкубували впродовж 2 годин при температурі 37 °С лише в ТКС, або з титруваннями досліджуваних зразків. Після попередньої інкубації досліджуваного зразка плюс ІЛ-23, 100 мкл суміші додавали до клітин і тестові плашки інкубували при 37 °С з 5 % CO_2-зволоженим повітрям впродовж 48 годин. Контрольні зразки отримували або ТКС (не стимульовані контролі), або рекомбінантний ІЛ-23 розведений в ТКС (стимульовані контролі). Після інкубації, рівні мишачого ІЛ-17 визначали з супернатанта застосовуючи Quantikine® Mouse ІЛ-17 Immunoassay згідно з інструкцією виробника (R&D Systems). Інтерпольовані значення мІЛ17 пг/мл були визначені для кожного зразка і конвертовані у відсоток від контролю (ВВК). ВВК був нанесений на графік в залежності від концентрації досліджуваного зразка, і були розраховані значення IC_{90}, застосовуючи 4 Parameter Logistic Model, яка була доступна через Excel XLfit (Activity Base software, ID Business Solutions, Ltd.). Досліджувані сполуки були проаналізовані з урахуванням IC_{50} і IC_{90}, як описано вище, і середні геометричні були розраховані за кількома експериментами для кожного досліджуваного зразка, і наведені в Таблиці 11.

Результати

Результати показують, що досліджувані сполуки були здатні пригнічувати вивільнення ІЛ-17 з мишачих спленоцитів, яке було індуковане ІЛ23 людини або яванського макака.

Таблиця 11

Геометричні середні значення IC_{50} і IC_{90} для інгібування ІЛ-23 людини в лімфобластах В-клітин

Ідентифікатор сполуки	ІЛ23 людини		ІЛ23 яванського макака	
	IC_{50} (пМ)	IC_{90} (пМ)	IC_{50} (пМ)	IC_{90} (пМ)
Сполука A	146	1647	155	1309
Сполука B	202	1360	200	1480
Сполука C	133	761	110	880
Сполука D	105	1700	97	1554
Контрольне антитіло 4 (ІЛ-23A (1))	84	366	64	331

Приклад 10. Фармакокінетика сполук в яванського макака

Матеріали і способи:

ФК-дослідження одиничних внутрішньовенних (ВВ (IV)) доз для досліджуваних сполук A, B, C і D проводили на самцях яванського макака (n дорівнює 2 для кожної молекули). Дози вводили у вигляді повільної болюсної ВВ (IV) ін'єкції, яка становила 1 мг/кг. Зразки цільної крові

збирали перед дозою, і 0,25, 2 і 6 годин після дози в день дозування, і 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14, 21 і 28 днів після дозування. Концентрацію дозованих молекул в сироватці вимірювали за допомогою аналізу зв'язування ліганда на основі MSD.

Зразки стандартної калібрувальної кривої і контролю якості (КЯ (QC)) були приготовлені в 100 % об'єднаної сироватки яванського макака. Кожна стандартна крива складалася з семи ненульових точок, починаючи з 512 нг/мл, які потім послідовно розбавляли в 3 рази. Також було включено порожній зразок (матриця без досліджуваного зразка). Були підготовлені чотири зразки КЯ (QC) в низькому, середньому і високому діапазонах починаючи з 256 нг/мл, які потім послідовно розбавляли в чотири рази до 8 нг/мл, потім дворазове розведення застосовували для приготування найбільш низького КЯ - 4 нг/мл. Зразки для стандартної кривої і КЯ (QC) були включені в двох повторах при кожній аналітичній серії. Нижні і верхні межі кількісної оцінки були визначені як найнижчі і найвищі точки КЯ (QC), які мають відтворювані обернено розраховані концентрації, які перевищують 30 % (%) від номінальної концентрації. Критерій прийняття для точок стандартної кривої був 30 відсотків (%) від номінальної концентрації.

Для вимірювання концентрації активного лікарського засобу в зразках сироватки був приготовлений майстер-мікс, який об'єднував біотинільований рекомбінантний ФАВЛ (BAFF) людини і 0,5 мкг/мл сульфо-міченого вторинного антитіла кози до IgG людини в 0,5 мкг/мл зв'язуючого буфера (5 % БСА в 1 х ФСБ (фосфатно-сольовий буфер) з 0,05 % Tween 20). Майстер-суміш додавали в 96-лункову не зв'язуючу і блокуючу світло плашку в об'ємі 50 мкл/лунка. Двадцять п'ять мкл стандартів і КЯ (QC) (стоки, розведенні 1:20 в зв'язуючому буфері) додавали в лунки, в двох повторностях на незв'язуючу плашку, яка містила майстер-суміш. Невідомі зразки сироватки розбавляли 1:20 в зв'язуючому буфері і 1:400 в зв'язуючому буфері, який містив 5 % сироватки. Двадцять п'ять мкл розведених зразків додавали в лунки незв'язуючої плашки, яка містила майстер-суміш. Незв'язуючі плашки інкубували при кімнатній температурі на шейкері для плашок (500 об/хв, 1,5 години). Паралельно, плашку MSD Streptavidin GOLD блокували, застосовуючи 150 мкл блокуючого буфера (5 % БСА з 1Х ФСБ з 0,05 % Tween 20) та інкубували при кімнатній температурі на шейкері для плашок (500 об/хв, 1,5 години). Після інкубації плашки MSD тричі промивали 300 мкл/лунка промивного буфера (0,05 % Tween 20 у 1Х ФСБ). П'ятдесят мкл зразка з незв'язуючих плашок додавали в плашки MSD та інкубували при кімнатній температурі (1,5 години, 600 об/хв). Після інкубації плашки тричі промивали промивним буфером і додавали 150 мкл 2x Read Buffer T в кожну лунку і відразу зчитували на приладі MSD Sector Imager 2400. Стандартні криві були порівняні з чотирьохпараметричним логістичним рівнянням з використанням програмного забезпечення MSD Discovery Workbench. Фармакокінетичні параметри розраховували із застосуванням некомпартментного аналізу в Phoenix WinNonlin 6.3 (Чертара, Меріленд, США).

Результати:

Криві для середньої (СВ - стандартне відхилення) сироваткової концентрації в залежності від часу для досліджуваних сполук, показані на Фіг. 2. Середні (СВ) фармакокінетичні параметри для досліджуваних сполук наведені в Таблиці 12. Зразки сироватки, які демонструють різке падіння концентрації лікарського засобу з плином часу, які були підтверджені як позитивні по антитілам до лікарського засобу, були виключені з розрахунків фармакокінетичних параметрів.

Таблиця 12

Середні (СВ) фармакокінетичні параметри досліджуваних сполук у самців яванського макак після 1 мг/кг внутрішньовенної дози

Ідентифікатор сполуки	ППК $_{0\text{-останнє}}$(площа під кривою залежності концентрація плазми-час, AUC $_{0\text{-last}}$) (мкг*д/мл)	ППК $_{0\text{-нескінченність}}$ (AUC $_{0\text{-inf}}$) (мкг*д/мл)	CL (кліренс) (мл/день/кг)	Vss (очевидний об'єм розподілу в стабільному стані) (мл/кг)	T ½ (період напіввиведення) (дні)
Сполука A	52,5 (6,6)	54,2 (7,1)	18,6 (2,4)	61,6 (4,3)	3,1 (0,3)
Сполука B	102,7 (1,8)	127,0 (3,6)	7,9 (0,2)	64,4 (6,6)	6,2 (0,7)
Сполука C	26,6 (1,4)	27,0 (1,3)	37,1 (1,8)	66,9 (13,2)	2,3 (0,4)
Сполука D	33,8 (1,3)	34,5 (1,8)	29,0 (1,5)	55,7 (5,5)	2,8 (0,8)

Приклад 11. Передбачення ФК для людини і дози ілюстративної сполуки для людини

Елементарне масштабування Дедріка застосовували для масштабування середніх концентрацій сполуки B в сироватці мавп до таких людини з використанням аллометричного показника 1,0 для об'єму розподілу і 0,85 для кліренсу. Передбачену криву залежності сироваткової концентрації від часу при внутрішньовенному введенні для людини порівнювали з лінійною двухкомпартментною моделлю. Крива залежності сироваткової концентрації від часу при підшкірному введенні для людини була передбачена шляхом комбінування параметрів з двухкомпартментної моделі при внутрішньовенному введенні з середньою швидкістю поглинання при підшкірному введенні та біодоступністю, що спостерігається для терапевтичних мАнт (моноклональних антитіл), які знаходяться в продажі. Передбачається, що кліренс і період напіввиведення становлять 0,34 л/д і 9,9 д у здорових людей відповідно. На Фіг.3 показано передбачену криву залежності сироваткової концентрації від часу сполуки B в сироватці людини після дози 100 мг підшкірно, що вводиться один раз кожні два тижні.

Передбачена ефективна доза для людини становить 1 мг/кг, яка надається підшкірно раз в два тижні. Передбачається, що ця схема прийому ліків підтримує Cmin (мінімальна концентрація препарату в плазмі) ≥ 30 нМ (6 мкг/мл) з двотижневим або менш частим підшкірним введенням. Прогнозована ефективна доза може бути отримана виходячи з ФД біомаркерів відповідей на концентрації, які спостерігаються для белімумаба (Benlysta®), табалумаба і блісібімода у пацієнтів з СЧВ і РА. В цих дослідженнях максимальне інгібування біомаркерів, пов'язаних з ФАВЛ (BAFF), було співставлене з постійною Cmin в 30-40 нМ. Концентрація, необхідна для нейтралізації ІЛ23, є набагато нижчою, ніж потрібно для нейтралізації ФАВЛ (BAFF), і тому не впливає на загальну необхідну Cmin для подвійного антагоніста.

Приклад 12. Очищення сполук

Способи:

Сполуки очищували за допомогою Mab Select SuRe, в якості стадії афінної очистки.

Елюцію виконували із застосуванням ацетат-натрієвого буфера, pH 3,5. Після очищення за допомогою Mab Select SuRE, зразки були нейтралізовані, і були нанесені на смолу Poros 50 HS, і елюйовані з використанням градієнта хлориду натрію в натрій-цитратному буфері. Пік вимивання для мономерів був при 20 мМ NaCitrate і 120 мМ NaCl pH 6,0. Після іонообмінної хроматографії зразок складався постійно з більше ніж 95 % мономера.

Дослідження із застосуванням швидкісної седиментації (ШС) за допомогою Аналітичного Ультра Центрифугування (АУЦ) застосовували для отримання інформації про чистоту зразка і по його агрегатних станах.

Зразки центрифугували в оптимальних умовах в XL-I (Beckman Coulter, Фуллертон, Каліфорнія) при 20 °C за допомогою An60Ti ротора з чотирма отворами, на швидкості 40000 обертів\хв. Процес осадження контролювали за допомогою ультрафіолетового поглинання при 280 нм, застосовуючи відповідний буфер для розведення як референсний буфер. Зміни в розподілі концентрацій в комірці ультрацентрифуги реєстрували з ходом часу, використовуючи операційне програмне забезпечення XL-I, і аналізували із застосуванням c(S) моделі безперервного розподілу в програмному забезпеченні SEDFIT (версія 14.1), щоб отримати розподіл коефіцієнта седиментації. Відсоток мономера був розрахований на основі інтегрованої площі піку.

Результати:

Результати очищення сполук наведені в Таблиці 13. Дані показують, що сполуки мають високу чистоту і однорідність, які вказують на хорошу стабільність.

Таблиця 13

Назва параметра	Сполуки A, B, C, D
Відсоток мономера (швидкість осадження)	99 % мономера 1 % агрегату

Приклад 13: Мас-спектрофотометричний профіль сполук

Способи:

Нативні зразки

Ця процедура надає дані щодо інтактної маси сполуки чи білка. 0,15 мкл зразка вводили в колонку Agilent PoroShell 300SB-C3, 5 мкм, (30 × 1,0 мм). Температура колонки становила 80 °C і швидкість потоку становила 150 мкл/хв. Сполуку або білок елюювали з колонки з градієнтом від 10 % B на 0 хвилині до 85 % B на 6 хвилині. Рухома фаза A являла собою суміш

Вода/Ацетонітрил/Мурашина кислота/Ацетат амонію (99/1/0,1/2 мМ), і рухома фаза В являла собою суміш н-Пропанол/Ацетонітрил/Вода/Мурашина кислота (70/20/10/0,1). Сток був направлений в Agilent 6224 TOF мас-спектрометр, який (сток) був просканований від маси 600 до маси 3200. Сирі дані були відновлені за допомогою програми MassHunter.

Зразок з видаленими дисульфідними зв'язками

Ця процедура надає дані щодо маси білка, або легкого ланцюга і маси важкого ланцюга. 5 мкл зразка додавали до 5 мкл суміші 20:1 8 М гуанідин HCL:TCEP (трис 2-карбоксиетилфосфін) та інкубували впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі. 0,15 мкл цього зразка вводили, як зазначено вище, з наступними відмінностями: сполуку або білок елюювали з колонки градієнтом від 5 % В на 0 хвилині до 85 % В на 6 хвилині, температура колонки становила 60 °С і діапазон мас становив 600-2000.

Деглікозильований зразок

Ця процедура надає дані щодо деглікозильованої маси білка, або легкого ланцюга і важкого ланцюга. 7,5 мкл зразка додавали до 3,2 мкл суміші 20:1 400 мМ бікарбонат амонію:пептид-N-глікозидаза F, та інкубували впродовж 3 годин при 37 °С. Потім до зразка додавали 10 мкл суміші 20:1 8 М гуанідин HCL:TCEP та інкубували впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі. Цей зразок вводили так, як зазначено вище для зразка з видаленими дисульфідними зв'язками.

Картування пептиду за допомогою мас-спектрометрії

Зразки розбавляли в денатуруючому буфері, який складався з 6 М гуанідин HCl, 250 мМ Tris-HCl pH 7,5 і 10 мМ ДТТ (дитіотрейтолу), а потім інкубували при 37 °С впродовж 30 хвилин. Зразки потім алкілували йодацетамідом та інкубували в темряві при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційні суміші очищували і буфер замінювали на 100 мМ Tris-HCl, pH 7,5, використовуючи Superfine картриджі Sephadex G-25. Зразки потім розщеплювали трипсином впродовж 4-годинної інкубації при 37 °С. Реакцію розщеплення сумішей згодом зупиняли додаванням ТФОК (трифтороцтова кислота).

Отриманий триптичний продукт вносили в колонку для обернено-фазової хроматографії Phenomenex Jupiter C18 за допомогою автосамплера Dionex Ultimate 3000 HPLC. Була застосована градієнтна система розчинників, яка складалась з розчинника А: 0,1 % мурашиної кислоти/99 % води/1 % ацетонітрилу, і розчинника В: 0,1 % мурашиної кислоти/5 % води/95 % ацетонітрилу. Відсоток розчинника В був збільшений з 0 % до 38 % впродовж 140 хвилин. Хроматографічне розділення відбувалося при кімнатній температурі зі швидкістю потоку 100 мкл/хв. Зберігання зразків в автосамплері здійснювалося при 4 °С. Після хроматографічного розділення зразок вводився в мас-спектрометр Thermo Scientific Orbitrap Fusion, який працює в режимі позитивної електророзпилюючої іонізації. Метод який використовувався включав типи активації CID з роздільної здатністю 30000, мінімальним сигналом 10000, шириною ізоляції 1,0 і нормованою енергією зіткнення 35,0 В. Рівень RF S-лінзи був встановлений на 20 %. Тип збирання даних - це профіль для повного сканування МС (мас спектрометрія) і центроїда для даних CID MC/MC. Дані збираються в діапазоні мас 250-2000 Да при швидкості отримання 1 спектр в секунду.

Зібрані необроблені РХ-МС і РХ-МС/МС дані фрагментації були проаналізовані з використанням Proteome Discover 1.4 (Thermo Scientific) в порівнянні з даною послідовністю. Ідентифіковані пептиди, які містять консенсус N-X-S/T (X не є P), потім аналізували шляхом ручного вилучення EIX (екстрагована іонна хроматограмма) для глікозильованих пептидів. Інтенсивність МС глікозильованих пептидів по всій EIX використовувалася для оцінки їх відсотка від загального змісту глікоформ.

Результати:

Результати наведені в Таблиці 14. Дані, які позначають передбачену амінокислотну послідовність і структуру, були відображені і відновлені без несподіваної різнорідності. Шаблон глікозилювання є типовим для звичайних антитіл, експресованих в клітинах CHO, і не демонструє жодних атипових структур.

Таблиця 14

Параметр	Сполука В
Мас-спектрометрія: Профіль молекулярної ваги інтактної молекули	Інтактна/Збігається з послідовністю
Мас-спектрометрія: Профіль глікозилювання	Аналогічний CHO-експресованому IgG

Приклад 14: Вміст мономера при високій концентрації

Мета опису цього процесу - оцінити притаманні сполуці B властивості шляхом оцінки агрегації при підвищеній концентрації. Стандартний буфер 20 мМ NaCitrate, 120 мМ NaCl, pH 6, застосовують без оцінки складу для розуміння схильності молекул до агрегації.

Способи:

Сполуку B поступово концентрували до найбільш можливої високої концентрації, не спостерігаючи при цьому преципітації, застосовуючи фільтр центрифугування Amicon Ultra з молекулярної масою відсікання 50000 Дальтон (Millipore, Біллерікей). Потім, концентровані розчини білкааналізували в експерименті швидкості седиментації (ШС)для отримання інформації щодо чистоти зразка і агрегатних станів. Хроматографію проводили з використанням системи BEPX Agilent 1200 серії. Систему запускали зі швидкістю 1,0 мл/хв впродовж 23 хвилин. Близько 30 мкг матеріалу вводили в колонку Tosoh Biosciences TSKgel G3000SWXL (5 мкм 250a 7,8 × 30 см), і результати зчитували при 280 нм. Використаний буфер для пробігу - 50 мМ NaPhosphate, 0,2 М L-аргінін, pH 6,8.

Результати:

Підсумок аналітичних даних EX (ексклюзіонна хроматографія) для сполуки B в процесі концентрування наведений в Таблиці 15 та на Фіг. 4. Представлені дані, які показують агрегацію і чистоту зразка при збільшенні концентрації, свідчать про те, що сполука B не володіє схильністю до агрегації при підвищеній концентрації.

Таблиця 15

Підсумок аналітичних даних EX для сполуки B в процесі концентрування

Концентрація сполуки B (мг/мл)	Аналітичні дані EX
10	99,6 % мономера, 0,4 % агрегату
20	99,5 % мономера, 0,5 % агрегату
40	99,6 % мономера, 0,4 % агрегату
75	99,5 % мономера, 0,5 % агрегату
100	99,5 % мономера, 0,5 % агрегату
121	99,5 % мономера, 0,5 % агрегату

M - мономер, A - агрегат

Приклад 15: Валентність сполук

Способи:

Аналітичний мембрано-обмежений електрофорез застосовували для вимірювання валентності сполук, які раніше були піддані діалізу в буфері 10 мМ ацетат, 50 мМ KCl pH 5,0 впродовж ночі. У протоколі експерименту, 20 мкл зразка з концентрацією 1 мг/мл завантажували в кварцову кювету 2×2x4 мм^3, обидва кінці якої були закриті напівпроникними регенерованими целюлозними мембранами марки BioTech з молекулярної масою відсікання (ММВ) рівною 10. Ці мембрани затримують макромолекули, в той же час пропускають воду і компоненти розчинника. Потім через кювету пропускали електричний струм в 1 мА, встановлюючи електричне поле вздовж її довжини, в якому заряджена макромолекула переміщувалась в електричному полі з безперервним потоком свіжого буфера. Рухлива межа концентрації в реальному часі була визначена із застосуванням лінійної фотодіодної матриці (LPDA), яка забезпечує зчитування напруженості уздовж кювети. Швидкість межі концентрації використовувалася для розрахунку електрофоретичної рухливості і, отже, ефективної валентності. Потім, для визначення основної валентності макромолекули використовували додаткову інформацію, таку як стоксовий радіус (отриманий зі швидкості седиментації в АУЦ), радіус протидії (0,122 нм для іона хлору), буферна провідність (6,35 мс) та іонна сила (0,05 М).

Результати:

Дані по валентності (див. Таблицю 16) вказують на колоїдну стабільність сполук в розчині, тобто мережеву взаємодію білок-білок в розчині. Сполуки з валентністю більше ніж 15 мають сильну мережу взаємодію відштовхування і високий потенціал для того, щоб бути приготованими у високих концентраціях.

Таблиця 16

Дані валентності для сполук

Ідентифікатор сполуки	Валентність при pH 5,0
Сполука A	24,4±0,2
Сполука B	21,5±0,3
Сполука D	21,8±0,2

Приклад 16: Стабільність сполук в цільній крові

Способи

Аналіз інтерференції цільної крові був виконаний на Octet RED96, для того щоб виявити ефекти неспецифічного зв'язування або нецільового зв'язування сполук в присутності цільної крові (ЦК). Розчини сполук в цільній крові та 1x кінетичному робочому буфері (1xkb) інкубували при температурі 37 °C впродовж 48 годин. Кінетичні вимірювання для інкубованих зразків сполук були виконані на Octet RED96, обладнаному біосенсорним стрептавідиновим (SA) датчиком (ForteBio, Менло-Парк, Каліфорнія) при 27 °C. Повідомлялося про співвідношення сигналів швидкості/зв'язування в буфері та цільній крові. Співвідношення менше ніж 2 розглядалося як таке, що вказує на відсутність інтерференції.

Результати

Результати продемонстровані в Таблиці 17. Для досліджуваних сполук не спостерігалося жодної інтерференції з цільною кров'ю.

Таблиця 17

Результати для сполук щодо зв'язування з цільною кров'ю

Параметри	Відношення сигналу зв'язування в ЦК/кінетичному буфері з ФАВЛ (BAFF) людини	Відношення сигналу зв'язування в ЦК/кінетичному буфері з ІЛ23 людини
Сполука A	1,2	1,1
Сполука B	1,2	1,5
Сполука C	1,1	1,3
Сполука D	1,3	1,7
Сполука E	1,0	1,1
Сполука F	1,0	1,2

Приклад 17: Передбачення імуногенності in silico

Способи

Імуногенність білкових лікарських засобів була передбачена in silico застосовуючи обчислювальний інструмент EpiMatrix, який був розроблений EpiVax, Inc. (Провіденс, Род-Айленд).

EpiMatrix включає передбачення Т-хелперного епітопу, а також епітопу регуляторних Т-клітин, з яких перший викликає імунну відповідь, в той час як другий є інгібуючим. Коротко, послідовність білка була спочатку розбита на білкові рамки довжиною 9 амінокислот, які перекриваються, і які, як було доведено, є ядром зв'язування білків генів HLA класу II. Потенціал зв'язування пептидів довжиною 9 амінокислот з кожним з восьми поширених алелів HLA класу II оцінюється на основі експериментальних даних або обчислювального прогнозування. Нараховуються бали для відображення потенціалу зв'язування пептидів довжиною 9 амінокислот з кожним алелем HLA, і виконується нормування для того, щоб зробити можливим порівняння зв'язування будь-якого 9-амінокислотного поліпептиду з будь-яким з багатьох алелів HLA, і прогнозування імуногенності в глобальному масштабі. У підсумку, програма генерує загальний "бал імуногенності", tReg Adjusted Epx Score, який визначає ймовірність того, що сполуки будуть викликати імунну відповідь in vivo.

Результати

Результати показані в Таблиці 18. Загальні бали імуногенності для досліджуваних сполук є низькими, і припускають, що ці сполуки швидше за все не викликають сильної імунної відповіді in vivo.

Таблиця 18

Бали EpiVax

Параметр	EpiVax (Ланцюг 1, Ланцюг 2)
Сполука A	-46,13, -28,39
Сполука B	-45,77, -28,39
Сполука C	-41,40, -28,42
Сполука D	-41,01, -28,42
Сполука E	-39,81, -41,43
Сполука F	-42,15, -36,94
Сполука G	-43,75, -29,30
Сполука H	-35,19, -43,44
Сполука I	-43,38, -29,30
Сполука J	-34,78, -43,44
Сполука K	-43,75, -33,61
Сполука L	-37,80, -43,44
Сполука M	-43,38, -33,61
Сполука N	-37,40, -43,44
Сполука O	-34,66, -39,56
Сполука P	-34,24, -39,56
Сполука Q	-34,64, -47,37
Сполука R	-34,22, -47,37
Сполука S	-40,96, -40,09
Сполука T	-43,91, -40,09
Сполука U	-41,31, -44,98
Сполука V	-42,53, -36,94
Сполука W	-38,33, -44,98
Сполука X	-39,42, -41,43

Приклад 18: Інгібування ФАВЛ (BAFF) людини в аналізі проліферації первинних В-клітин людини

Матеріали і способи

Звичайні зразки здорової крові (n дорівнює 3 донора), які використовувались в цьому дослідженні, були придбані в Biological Specialty Corporation, Філадельфія, штат Пенсільванія. Повне середовище для культивування було IMDM (Life Technologies), доповнене 10 % ФБС (Life Technologies) плюс пеніцил./стрептом. (Life Technologies). Буфер для виділення В-клітин складався з стерильного ФСБД (фосфатно-сольовий буфер Дульбекко) без Mg^{++} і Ca^{++} (Life Technologies), плюс 2 % ФБС, плюс 2 мМ EDTA (Life Technologies).

Виділення В-лімфоцитів людини з цільної крові здорової людини

Чотириста мл гепаринізованої цільної крові переносили в 1000 мл стерильну пляшку з полістиролу і додавали рівний об'єм ФСБД. Тридцять п'ять 35 мл розведеної ФСБ крові поміщали в верхню частину 15-міліметрового градієнта Ficoll-Paque™ Plus (GE Healthcare), попередньо завантаженого в 50-мілілітрову круглодонну трубку з полістиролу. Пробірки центрифугували при 2000 об/хв при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин без перерви. Потім, дві третини верхнього супернатанта відсмоктували, а середній сірий шар, який містив мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК (PBMC)), переносили в конічну трубку об'ємом 50 мл. ФСБД (без Ca++ і Mg++) плюс 2 % ФБС додавали до об'єму 50 мл. Пробірки центрифугували при 1200 об/хв впродовж 10 хвилин. Отриманий клітинний осад ресуспендували в ФСБД (без Ca++ і Mg++) плюс 2 % ФБС (промивний буфер), і повторювали стадію центрифугування (1200 об/хв впродовж 10 хвилин). Клітинний осад знову ресуспендували в промивному буфері до 50 мл. У цей момент були виміряні життєздатність клітин і концентрація клітин.

Потім пробірку центрифугували при 1200 об/хв впродовж 10 хвилин і супернатант видаляли. Клітинний осад ресуспендували в повному культуральному середовищі і концентрацію клітин доводили до 5×10^6 клітин/мл. Суспендовані клітини поміщали в колбу 75 $см^2$ для тканинної культури та інкубували в інкубаторі з 5 % CO_2 (при 37 °C) впродовж ночі. Потім В-лімфоцити

виділяли з використанням набору Dynabeads® Untouched™ Human B Cells Kit (Life Technologies) відповідно до протоколу виробника. Концентрацію клітин регулювали так, щоб вона була придатною для наступної процедури після вимірювання концентрації і життєздатності клітин.

Оцінка проліферації В-лімфоцитів з використанням аналізу включення ^{3}H-тимідину

В-лімфоцити висівали в плашку Falcon для тканинної культури, 96 лунок з округлим дном (1 × 10^5 клітин/100 мкл культурального середовища на лунку). Потім досліджувані вироби готували в повному культуральному середовищі в 4х послідовних концентраціях в діапазоні від 0,028 до 20 нМ, і стимулюючі В-лімфоцити речовини (антитіла проти IgM і ФАВЛ (BAFF) людини) в 4х концентраціях (8 мкг/мл і 20 нг/мл відповідно). У відповідні лунки додавали 50 мкл попередньо розведених досліджуваних виробів (від 0,007 до 5 нМ, кінцева концентрація). Потім, у відповідні лунки додавали 50 мкл попередньо розведеного козячого анти-людського IgM (2 мкг/мл, кінцева концентрація) і лФАВЛ (ФАВЛ людини, hBAFF) (5 нг/мл або 98 пМ, кінцева концентрація) (див. Фіг. 6). В-лімфоцити культивували в інкубаторі зі зволоженням, 5 % CO_2, 37 °С, впродовж 72 годин. За вісімнадцять годин до закінчення інкубації в кожну лунку додавали 20 мкл 1 мкКі ^{3}H-тимідину (Pelkin Elmer). Збирач клітин використовували для перенесення ДНК з включеним ^{3}H-тимідином/лунка в фільтрувальну плашку з мікроволокнистого скла, якій в лунки додавали 30 мкл підсилювача сцинтиляції після сушки на повітрі плашки впродовж, щонайменше, 4 годин. Число імпульсів в хвилину (ЧІХ) кожної лунки вимірювалося з використанням MicroBeta Topcount, і була побудована крива залежності значення ЧІХ (вісь у) від концентрації досліджуваних виробів (вісь х).

Статистичний аналіз

Значення IC_{50} і IC_{90} визначали шляхом співставлення кривої даних з сигмоїдальною дозозалежною функцією з 4 параметрами, із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism 6. Геометричні середні були розраховані за трьома експериментами, і показані в Таблиці 19.

Результати

Результати показали, що сполука В виявилась близько в 2 рази сильнішою у порівнянні з контрольним антитілом 3 при порівнянні значень IC_{50} і IC_{90}.

Таблиця 19

Геометричні середні значення IC50 і IC90 для інгібування ФАВЛ (BAFF) людини в аналізі проліферації первинних В-лімфоцитів

Ідентифікатор сполуки	IC_{50} (пМ)	IC_{90} (пМ)
Сполука В	33,7	160,2
Контрольне антитіло 3 (ФАВЛ (BAFF) (3))	87,3	370,8

Приклад 19. Пригнічення чисельності B220+ В-лімфоцитів, зумовленої надмірною експресією ФАВЛ (BAFF) у мишей B10.RIII

Матеріали і способи

Коротко, в перший день мишачі самки B10.RIII (6-8 тижнів, Jackson Laboratory) були випадковим чином розділені на 10 груп, 10 тварин/група, і їм робили внутрішньочеревну ін'єкцію об'ємом 100 мкл, або цитратного буфера (20мм NaCitrate, 115 мМ хлориду натрію, pH 6,0), або досліджуваних сполук в еквівалентній молярній дозі 1,3, 0,4 і 0,13 мг/кг в протиставленні 1, 3 і 0,1 мг/кг відповідно. Необроблені миші, які раніше не лікувались, були додатковим контролем. Відразу ж після 1-го дня лікування мишам вводили одну 3 мг дозу (1,5 мг/мл) міні-кільцевої ДНК ФАВЛ (BAFF) людини (System Biosciences) за допомогою гідродинамічної ін'єкції, в протиставленні порожньому вектору (ПВ) для контрольної групи. Внутрішньочеревну обробку або цитратним буфером, або досліджуваними сполуками повторювали кожні 72 години в дні 3, 6, 9 і 12.

На 14-й день мишей анестезували ізофлураном (Butler Schein) і забивали через шийну дислокацію. Селезінки видаляли і клітинну суспензію аналізували за допомогою проточної цитометрії на наявність B220+ В-лімфоцитів. Були визначені середні рівні для кожної обробленої групи, і розраховували статистичну значущість в порівнянні з контролем, застосовуючи однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим тестом множинного порівняння Дуннетта. Результати проілюстровані на Фіг. 5.

Результати

Результати показали, що обробка впродовж 14 днів сполукою В здатна значно пригнічувати розмноження B220+ В-лімфоцитів, яке індуковане міні-кільцевою ДНК ФАВЛ (BAFF) людини.

Приклад 20. Інгібування індукованого людським ІЛ23 вивільнення ІЛ17А та ІЛ22 у мишей C57/Bl6

Матеріали і способи

Коротко, мишачі самки C57BL/6 (7-10 тижнів, Charles River) були випадковим чином розділені на 8 груп, 8 тварин/група, і їм робили внутрішньочеревну ін'єкцію 100 мкл, або цитратного буфера (20мм NaCitrate, 115 мМ хлориду натрію, pH 6,0), або досліджуваних сполук в еквівалентній молярній дозі 1,3, 0,4 і 0,13 мг/кг проти 1, 3 і 0,1 мг/кг відповідно.

Через годину після дозування досліджуваної сполуки, мишей знеболювали за допомогою ізофлурану (Butler Schein) і робили 20 мкл внутрішньошкірну ін'єкцію, або 0,1 % БСА (Sigma) контролю, або 15 мкг/мл (0,3 мкг) рлІЛ23 (рекомбінантний ІЛ23 людини) (власне виробництво), розведеного у фізіологічному розчині (Invitrogen), в обидва вуха. Внутрішньошкірні введення антигенних стимулів повторювали щодня впродовж 2 днів поспіль. Через двадцять чотири години після другого стимулювання мишей забивали за допомогою цервікальної дислокації та видаляли кожне вухо. Тканини вуха гомогенізували в 1 мл буфера для гомогенізації (HBSS (Gibco) 0,4 % Triton X-100 (Sigma) 1X SigmaFast Protease Inhibitor (Sigma)) застосовуючи гомогенізатор MP Biomedicals Fast-Prep 24. Гомогенізовані зразки центрифугували при 4 °C впродовж 10 хвилин і збирали супернатант. Супернатанти аналізували на наявність мишачих ІЛ17А і ІЛ22, застосовуючи Quantikine® Mouse ІЛ-17 і мишачі ІЛ22 імуноаналізи відповідно до інструкцій виробника (R&D Systems). Інтерпольовані значення цитокіна пг/мл визначали для кожного зразка. Були визначені середні рівні пкг/мл для кожної обробленої групи, і розраховували статистичну значущість в порівнянні з контролем, застосовуючи однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим тестом множинного порівняння Дуннетта.

Результати

Результати на Фіг. 6 показують, що обробка однією внутрішньочеревною дозою сполуки B здатна значно пригнічувати вивільнення мишачого ІЛ17 і ІЛ22 в шкірі, викликане послідовними внутрішньошкірними ін'єкціями рекомбінантного людського ІЛ23 впродовж двох днів.

Послідовності

SEQ ID NO	Послідовність
1	QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAK YSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMV TVSS
2	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVL
3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKY NENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSS
4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIK
5	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNEN FKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGG SGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLQQ SGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQ GRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSLG GGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLQQ SGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQ GRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSLG GGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV

SEQ ID NO	Послідовність
	LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
8	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNEN FKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGG SGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
9	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNEN FKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCG GGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLQQ SGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQ GRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSGG CGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
11	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLQQ SGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQ GRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSGG CGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
12	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNEN FKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCG GGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
13	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNEN FKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGG SGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLQQ SGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQ GRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSLG GGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLQQ SGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQ

SEQ ID NO	Послідовність
	GRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSLG GGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
16	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNEN FKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGG SGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
17	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNEN FKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCG GGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLG
18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLQQ SGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQ GRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSGG CGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLQQ SGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQ GRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSGG CGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
20	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNEN FKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCG GGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
21	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
22	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSRF SGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQSG AEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
23	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR

SEQ ID NO	Послідовність
	FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSGGCGGGEVAAC EKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSRF SGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQSG AEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAA CKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
25	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSRF SGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQSG AEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
27	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSGGCGGGEVAAC EKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG
28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSRF SGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQSG AEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAA CKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
29	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSR FSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

SEQ ID NO	Послідовність
	DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
31	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSGGCGGGEVAAC EKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
32	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSR FSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKV AACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSR FSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSGGCGGGEVAAC EKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG
36	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSR FSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKV AACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
37	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES KVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSLGGGS GASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
38	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG

SEQ ID NO	Послідовність
	KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES KVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSGGCGG GEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
40	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGK VAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
41	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES KVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSLGGGS GASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
42	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES KVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSGGCGG GEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLG
44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGK VAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
45	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSLGGGS GASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
46	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR

SEQ ID NO	Послідовність
	FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
47	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSGGCG GGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGK VAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
49	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSLGGGS GASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
50	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSGGCG GGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLG
52	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGK VAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
53	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSRF SGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQSG AEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS

SEQ ID NO	Послідовність
	CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
54	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
55	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSRF SGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQSG AEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
56	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
57	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSR FSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
58	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSR FSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
60	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTDYNEKFK GKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
61	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG

SEQ ID NO	Послідовність
	KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
62	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES KVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSLGGGS GRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES KVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSLGGGS GRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
65	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
66	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSLGGGS GRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKG KVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
68	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSR FSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFES

SEQ ID NO	Послідовність
	RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSSLGGGS GRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
69	GGGSGGGG
70	LGGGSG
71	FNRGEC
72	VEPKSC
73	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
74	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
75	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
76	EPKSCDKTHTCPPCP
77	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
78	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
79	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
80	MDDSTEREQSRLTSCLKKREEMKLKECVSILPRKESPSVRSSKDGKLLAATLLLALLSCCLT VVSFYQVAALQGDLASLRAELQGHHAEKLPAGAGAPKAGLEEAPAVTAGLKIFEPPAPGEG NSSQNSRNKRAVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRGSALEEKENKI LVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGDELSLVTLFRCIQNMPETLPNNSCYS AGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDVTFFGALKLL
81	MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREE GDEETTNDVPHIQCGDGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSPV GQLHASLLGLSQLLQPEGHHWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVFAH GAATLSP
82	GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK
83	GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
84	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTD YNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSS
85	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSRF SGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIK
86	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGTTD YNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO	Послідовність
87	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPSR FSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIK
88	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPGQGLEWIGRIDPNSGATKY NEKFESKVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSS
89	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIK
90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGATKY NEKFESRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSS
91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRYTGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIK
92	GGTFNNNAIN
93	GIIPMFGTAKYSQNFQG
94	SRDLLLFPHHALSP
95	QGDSLRSYYAS
96	GKNNRPS
97	SSRDSSGNHWV
98	GYTFTDQTIH
99	YIYPRDDSPKYNENFKG
100	PDRSGYAWFIY
101	KASRDVAIAVA
102	WASTRHT
103	HQYSSYPFT
104	DHIFSIHWMQ
105	EIFPGSGTTDYNEKFKG
106	GAFDY
107	RASQDIGNRLS
108	ATSSLDS
109	LQYASSPFT
110	DHIFSIHWMQ
111	EIFPGSGTTDYNEKFKG
112	GAFDY
113	RASQDIGNRLN
114	ATSSLDS
115	GYSFSTFFIH
116	RIDPNSGATKYNEKFES
117	GEDLLIRTDALDY
118	KASQNAGIDVA
119	SKSNRYT
120	LQYRSYPRT
121	GYSFSTFFIH
122	GRIDPNSGATKYNEKFES
123	GEDLLIRTDALDY
124	KASQNAGIDVA
125	SKSNRYT
126	LQYRSYPRT
127	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
128	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
129	LEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF

SEQ ID NO	Послідовність
	NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
130	LEPKSSDKTHTCPPCP
131	GCKWDLLIKQWVCDPLGSGSATGGSGSTASSGSGSATHMLPGCKWDLLIKQWVCDPLGG GGGVDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
132	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGYYDILTGYYYYFDYWGQGTLVTVSS
133	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDSTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPRTFGQGTKVEIK
134	ESKYGPPCPPCP
135	GGCGGG
136	LGGCGGGS

Інші варіанти реалізації винаходу

Всі описані властивості, розкриті в цій специфікації, можуть бути об'єднані в будь-якій комбінації. Кожна властивість, розкрита в цій специфікації, може бути замінена на альтернативну властивість, яка служить тій самій, еквівалентній або аналогічній цілі. Таким чином, якщо не вказано інакше, кожна властивість розкривається в цьому винаході лише для прикладу загального ряду еквівалентних або аналогічних властивостей.

З наведеного вище опису, фахівець в цій галузі може легко визначити суттєві характеристики цього розкриття винаходу, і без відходу від суті і об'єму цього винаходу, може виконати різні зміни і модифікації винаходу для того, щоб адаптувати його до різних застосувань і умов. Таким чином, інші варіанти реалізації винаходу також знаходяться в межах формули.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> БЬОРІНҐЕР ІНҐЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ҐМБХ
МЕКРОУДЖЕНІКС, ІНК.

<120> НАЦІЛЕНА НА ІЛ-23А І ФАКТОР АКТИВАЦІЇ В-ЛІМФОЦИТІВ (BAFF) СПОЛУКА, ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

<130> B1204.70008WO00

<140> Ще не призначено
<141> Одночасно при цьому

<150> US 62/196,170
<151> 2015-07-23

<150> US 62/201,067
<151> 2015-08-04

<150> US 62/355,302
<151> 2016-06-27

<160> 136

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro
100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 108
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 2

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 3

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

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

Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 4

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 5
<211> 571
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 5

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

```
        130                 135                 140

    Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    145                 150                 155                 160

    Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                    165                 170                 175

    Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
                180                 185                 190

    Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
            195                 200                 205

    Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
        210                 215                 220

    Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
    225                 230                 235                 240

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

    Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
                260                 265                 270

    Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
            275                 280                 285

    Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
        290                 295                 300

    Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
    305                 310                 315                 320

    Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                    325                 330                 335

    Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
                340                 345                 350

    Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
            355                 360                 365

    Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
        370                 375                 380

    Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
    385                 390                 395                 400

    Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                    405                 410                 415

    Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
                420                 425                 430

    Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
            435                 440                 445

    Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
        450                 455                 460

    Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
    465                 470                 475                 480

    Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                    485                 490                 495

    Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
                500                 505                 510

    Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
            515                 520                 525

    Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
        530                 535                 540
```

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545 550 555 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 6
<211> 351
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 6

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
165 170 175

Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly
180 185 190

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
210 215 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Leu Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
245 250 255

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
260 265 270

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
275 280 285

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
290 295 300

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
305 310 315 320

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

325 330 335

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 7
<211> 573
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 7

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
165 170 175

Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly
180 185 190

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
210 215 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Leu Gly
225 230 235 240

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

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

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
340 345 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
355 360 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
370 375 380

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
385 390 395 400

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
405 410 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
420 425 430

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
435 440 445

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
450 455 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465 470 475 480

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
485 490 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
500 505 510

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
515 520 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
530 535 540

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545 550 555 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 8
<211> 349
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 8

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
245 250 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
260 265 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
275 280 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305 310 315 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 9
<211> 502
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 9

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

```
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
                245                 250                 255

Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Leu Glu
            260                 265                 270

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        275                 280                 285

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
    290                 295                 300

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
305                 310                 315                 320

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
                325                 330                 335

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
            340                 345                 350

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
        355                 360                 365

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
    370                 375                 380

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
385                 390                 395                 400

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
                405                 410                 415

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
            420                 425                 430

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
        435                 440                 445

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
    450                 455                 460

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
465                 470                 475                 480

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
                485                 490                 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
            500
```

<210> 10
<211> 272
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 10

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
165 170 175

Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly
180 185 190

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
210 215 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
225 230 235 240

Cys Gly Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu
245 250 255

Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265 270

<210> 11
<211> 504
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 11

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

```
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
    130                 135                 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
                165                 170                 175

Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly
            180                 185                 190

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
    210                 215                 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu
                245                 250                 255

Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
            260                 265                 270

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
        275                 280                 285

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
    290                 295                 300

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
305                 310                 315                 320

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
                325                 330                 335

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
            340                 345                 350

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
        355                 360                 365

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
    370                 375                 380

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
385                 390                 395                 400

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
                405                 410                 415

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
            420                 425                 430

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
        435                 440                 445

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
    450                 455                 460
```

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
465 470 475 480

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
485 490 495

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500

<210> 12
<211> 270
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 12

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly
225 230 235 240

Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
245 250 255

Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265 270

<210> 13
<211> 568
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний поліпетид

<400> 13

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
```

385 390 395 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
405 410 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
420 425 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
435 440 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
450 455 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465 470 475 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
485 490 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
500 505 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
515 520 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
530 535 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545 550 555 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 14
<211> 351
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 14

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
165 170 175

Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly
180 185 190

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
210 215 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Leu Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
245 250 255

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
260 265 270

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
275 280 285

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
290 295 300

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
305 310 315 320

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
325 330 335

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 15
<211> 570
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 15

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
165 170 175

Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly
180 185 190

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
210 215 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Leu Gly
225 230 235 240

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

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

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

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
340 345 350

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 16
<211> 349

<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 16

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
245 250 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
260 265 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
275 280 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305 310 315 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 17
<211> 498
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 17

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly
225 230 235 240

Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
245 250 255

Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Ser
260 265 270

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
275 280 285

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
290 295 300

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
305 310 315 320

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
325 330 335

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
340 345 350

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
355 360 365

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

370 375 380

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
385 390 395 400

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
405 410 415

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
420 425 430

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
435 440 445

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
450 455 460

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
465 470 475 480

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
485 490 495

Leu Gly

<210> 18
<211> 272
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 18

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
165 170 175

Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly
180 185 190

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
210 215 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
225 230 235 240

Cys Gly Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu
245 250 255

Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265 270

<210> 19
<211> 500
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 19

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
165 170 175

Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly
180 185 190

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
210 215 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
225 230 235 240

Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu
245 250 255

Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
260 265 270

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
275 280 285

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
290 295 300

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

305 310 315 320

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
325 330 335

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
340 345 350

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
355 360 365

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
370 375 380

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
385 390 395 400

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
405 410 415

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
420 425 430

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
435 440 445

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
450 455 460

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
465 470 475 480

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
485 490 495

Leu Ser Leu Gly
500

<210> 20
<211> 270
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 20

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

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly
225 230 235 240

Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
245 250 255

Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265 270

<210> 21
<211> 564
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 21

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly
225 230 235 240

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
260 265 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
275 280 285

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
290 295 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
305 310 315 320

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
325 330 335

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
340 345 350

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
355 360 365

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
370 375 380

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
385 390 395 400

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
405 410 415

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
420 425 430

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
435 440 445

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
450 455 460

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
465 470 475 480

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
485 490 495

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
500 505 510

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
515 520 525

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
530 535 540

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gly

<210> 22
<211> 348
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 22

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 23
<211> 495
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 23

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
    210                 215                 220

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys
225                 230                 235                 240

Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
                245                 250                 255

Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
            260                 265                 270

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
        275                 280                 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg
    290                 295                 300

Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
305                 310                 315                 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
                325                 330                 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
            340                 345                 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
        355                 360                 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
    370                 375                 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
385                 390                 395                 400

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
                405                 410                 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
            420                 425                 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
        435                 440                 445
```

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
450 455 460

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
485 490 495

<210> 24
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 24

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 25
<211> 561
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний поліпетид

<400> 25

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
    210                 215                 220

Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
                245                 250                 255

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
            260                 265                 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
        275                 280                 285

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
    290                 295                 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
305                 310                 315                 320

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
                325                 330                 335

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
            340                 345                 350

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile
        355                 360                 365

Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
    370                 375                 380

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
```

385 390 395 400

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
405 410 415

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
420 425 430

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
435 440 445

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
450 455 460

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
465 470 475 480

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
485 490 495

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
500 505 510

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
515 520 525

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
530 535 540

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
545 550 555 560

Gly

<210> 26
<211> 348
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 26

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 27
<211> 491
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 27

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser

180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys
225 230 235 240

Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
245 250 255

Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
385 390 395 400

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
485 490

<210> 28
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 28

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 29
<211> 564
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 29

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

```
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
    210                 215                 220

Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly
225                 230                 235                 240

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
            260                 265                 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
        275                 280                 285

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
    290                 295                 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
305                 310                 315                 320

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
                325                 330                 335

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
            340                 345                 350

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        355                 360                 365

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    370                 375                 380

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
385                 390                 395                 400

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                405                 410                 415

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            420                 425                 430

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        435                 440                 445

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    450                 455                 460

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
465                 470                 475                 480

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                485                 490                 495

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            500                 505                 510

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        515                 520                 525

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    530                 535                 540
```

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gly

<210> 30
<211> 348
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 30

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 31
<211> 495
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 31

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys
225 230 235 240

Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
245 250 255

Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
260 265 270

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg
290 295 300

Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
325 330 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
355 360 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
370 375 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
450 455 460

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
485 490 495

<210> 32
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 32

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 33
<211> 561
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 33

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
245 250 255

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
260 265 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

275 280 285

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
290 295 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
305 310 315 320

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
325 330 335

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
340 345 350

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile
355 360 365

Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
370 375 380

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
385 390 395 400

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
405 410 415

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
420 425 430

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
435 440 445

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
450 455 460

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
465 470 475 480

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
485 490 495

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
500 505 510

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
515 520 525

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
530 535 540

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
545 550 555 560

Gly

<210> 34
<211> 348
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 34

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 35
<211> 491
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 35

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys
225 230 235 240

Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
245 250 255

Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
385 390 395 400

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
485 490

<210> 36
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 36

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 37
<211> 572
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 37

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
    130                 135                 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Lys Phe Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
    210                 215                 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
            260                 265                 270

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

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
    290                 295                 300

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
305                 310                 315                 320

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
                325                 330                 335

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
            340                 345                 350

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
        355                 360                 365

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
    370                 375                 380

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
385                 390                 395                 400

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                405                 410                 415

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
            420                 425                 430
```

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
435 440 445

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
450 455 460

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
465 470 475 480

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
485 490 495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
500 505 510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
515 520 525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
530 535 540

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 38
<211> 348
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 38

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 39
<211> 503
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 39

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu

210 215 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys
225 230 235 240

Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu
245 250 255

Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Leu
260 265 270

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
275 280 285

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
290 295 300

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
305 310 315 320

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
325 330 335

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
340 345 350

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
355 360 365

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
370 375 380

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
385 390 395 400

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
405 410 415

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
420 425 430

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
435 440 445

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
450 455 460

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
465 470 475 480

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
485 490 495

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500

<210> 40
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 40

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 41
<211> 569
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 41

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

```
Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Lys Phe Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
    210                 215                 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
            260                 265                 270

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

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
    290                 295                 300

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
305                 310                 315                 320

Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
                325                 330                 335

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
            340                 345                 350

Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        355                 360                 365

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
    370                 375                 380

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
385                 390                 395                 400

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                405                 410                 415

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            420                 425                 430

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        435                 440                 445

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    450                 455                 460

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
465                 470                 475                 480

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                485                 490                 495

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            500                 505                 510

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        515                 520                 525

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
    530                 535                 540

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
545                 550                 555                 560
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 42
<211> 348
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 42

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 43
<211> 499
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 43

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
210 215 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys
225 230 235 240

Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu
245 250 255

Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu
260 265 270

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
290 295 300

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
305 310 315 320

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Leu Gly

<210> 44
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 44

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 45
<211> 572
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 45

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
210 215 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
260 265 270

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

275 280 285

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
290 295 300

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
305 310 315 320

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
325 330 335

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
340 345 350

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
355 360 365

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
370 375 380

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
385 390 395 400

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
405 410 415

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
420 425 430

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
435 440 445

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
450 455 460

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
465 470 475 480

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
485 490 495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
500 505 510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
515 520 525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
530 535 540

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 46
<211> 348
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 46

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 47
<211> 503
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 47

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

```
Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
    130                 135                 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Lys Phe Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
    210                 215                 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys
225                 230                 235                 240

Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu
                245                 250                 255

Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Leu
            260                 265                 270

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
        275                 280                 285

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
    290                 295                 300

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
305                 310                 315                 320

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
                325                 330                 335

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
            340                 345                 350

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
        355                 360                 365

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
    370                 375                 380

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
385                 390                 395                 400

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
                405                 410                 415

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
            420                 425                 430

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
        435                 440                 445

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
    450                 455                 460

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
465                 470                 475                 480
```

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
485 490 495

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500

<210> 48
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 48

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 49
<211> 569
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 49

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
    130                 135                 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Lys Phe Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
    210                 215                 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
            260                 265                 270

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

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
    290                 295                 300

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
305                 310                 315                 320

Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
                325                 330                 335

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
            340                 345                 350

Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        355                 360                 365

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
    370                 375                 380

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
385                 390                 395                 400

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
```

405 410 415

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
420 425 430

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
435 440 445

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
450 455 460

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
465 470 475 480

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
485 490 495

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
500 505 510

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
515 520 525

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
530 535 540

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
545 550 555 560

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 50
<211> 348
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 50

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 51
<211> 499
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 51

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
210 215 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys
225 230 235 240

Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu
245 250 255

Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu
260 265 270

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
290 295 300

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
305 310 315 320

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Leu Gly

<210> 52
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 52

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 53
<211> 570
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 53

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

```
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            500                 505                 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        515                 520                 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    530                 535                 540
```

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 54
<211> 342
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 54

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245 250 255

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
325 330 335

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 55
<211> 567
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 55

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
245 250 255

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
305 310 315 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

325 330 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
340 345 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
355 360 365

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
370 375 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385 390 395 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
405 410 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
420 425 430

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
435 440 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
450 455 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465 470 475 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
485 490 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
500 505 510

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
515 520 525

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 56
<211> 342
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 56

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245 250 255

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
325 330 335

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 57
<211> 570
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 57

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305 310 315 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
340 345 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 58
<211> 342
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 58

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245 250 255

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
325 330 335

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 59
<211> 567
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 59

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
245 250 255

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

305 310 315 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
340 345 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
355 360 365

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
370 375 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385 390 395 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
405 410 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
420 425 430

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
435 440 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
450 455 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465 470 475 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
485 490 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
500 505 510

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
515 520 525

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 60
<211> 342
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 60

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
210 215 220

Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245 250 255

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
325 330 335

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 61
<211> 570
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 61

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305 310 315 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
340 345 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 62
<211> 350
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 62

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
210 215 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
245 250 255

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
260 265 270

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
275 280 285

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
290 295 300

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
305 310 315 320

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
325 330 335

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 63
<211> 567
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 63

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
245 250 255

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
305 310 315 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
340 345 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
355 360 365

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
370 375 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385 390 395 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
405 410 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
420 425 430

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
435 440 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
450 455 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465 470 475 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
485 490 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
500 505 510

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
515 520 525

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 64
<211> 350
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 64

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
210 215 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
245 250 255

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
260 265 270

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
275 280 285

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
290 295 300

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
305 310 315 320

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
325 330 335

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 65
<211> 570
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 65

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

```
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495
```

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 66
<211> 350
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 66

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
210 215 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
245 250 255

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
260 265 270

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
275 280 285

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
290 295 300

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
305 310 315 320

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
325 330 335

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 67
<211> 567
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 67

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
245 250 255

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
305 310 315 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
340 345 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
355 360 365

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
370 375 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385 390 395 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
405 410 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
420 425 430

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
435 440 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
450 455 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465 470 475 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
485 490 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
500 505 510

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
515 520 525

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 68
<211> 350
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 68

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Lys Phe Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu
210 215 220

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
245 250 255

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
260 265 270

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
275 280 285

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
290 295 300

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
305 310 315 320

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
325 330 335

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 69

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 70

Leu Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 71
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 71

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
1 5

<210> 72
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 72

Val Glu Pro Lys Ser Cys
1 5

<210> 73
<211> 326
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

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

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

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

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

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 74
<211> 326
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 74

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 75
<211> 329
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 75

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 76
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 76

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 77
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 77

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> 78
<211> 330
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 78

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

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

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

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

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

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg 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> 79
<211> 329
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 79

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

Arg 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
325

<210> 80
<211> 285
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Asp Asp Ser Thr Glu Arg Glu Gln Ser Arg Leu Thr Ser Cys Leu
1 5 10 15

Lys Lys Arg Glu Glu Met Lys Leu Lys Glu Cys Val Ser Ile Leu Pro
20 25 30

Arg Lys Glu Ser Pro Ser Val Arg Ser Ser Lys Asp Gly Lys Leu Leu
35 40 45

Ala Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Cys Leu Thr Val Val
50 55 60

Ser Phe Tyr Gln Val Ala Ala Leu Gln Gly Asp Leu Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80

Ala Glu Leu Gln Gly His His Ala Glu Lys Leu Pro Ala Gly Ala Gly

85 90 95

Ala Pro Lys Ala Gly Leu Glu Glu Ala Pro Ala Val Thr Ala Gly Leu
100 105 110

Lys Ile Phe Glu Pro Pro Ala Pro Gly Glu Gly Asn Ser Ser Gln Asn
115 120 125

Ser Arg Asn Lys Arg Ala Val Gln Gly Pro Glu Glu Thr Val Thr Gln
130 135 140

Asp Cys Leu Gln Leu Ile Ala Asp Ser Glu Thr Pro Thr Ile Gln Lys
145 150 155 160

Gly Ser Tyr Thr Phe Val Pro Trp Leu Leu Ser Phe Lys Arg Gly Ser
165 170 175

Ala Leu Glu Glu Lys Glu Asn Lys Ile Leu Val Lys Glu Thr Gly Tyr
180 185 190

Phe Phe Ile Tyr Gly Gln Val Leu Tyr Thr Asp Lys Thr Tyr Ala Met
195 200 205

Gly His Leu Ile Gln Arg Lys Lys Val His Val Phe Gly Asp Glu Leu
210 215 220

Ser Leu Val Thr Leu Phe Arg Cys Ile Gln Asn Met Pro Glu Thr Leu
225 230 235 240

Pro Asn Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Ile Ala Lys Leu Glu Glu Gly
245 250 255

Asp Glu Leu Gln Leu Ala Ile Pro Arg Glu Asn Ala Gln Ile Ser Leu
260 265 270

Asp Gly Asp Val Thr Phe Phe Gly Ala Leu Lys Leu Leu
275 280 285

<210> 81
<211> 189
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1 5 10 15

Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
20 25 30

Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
35 40 45

Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
85 90 95

Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
100 105 110

Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu
115 120 125

Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
130 135 140

Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
145 150 155 160

Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
165 170 175

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
180 185

<210> 82
<211> 34
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 82

Gly Gly Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala
1 5 10 15

Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu
20 25 30

Glu Lys

<210> 83
<211> 34
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 83

Gly Gly Cys Gly Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala
1 5 10 15

Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu
20 25 30

Lys Glu

<210> 84
<211> 114
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 84

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His
20 25 30

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

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 85
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 85

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

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

<210> 86
<211> 114
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 86

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His
20 25 30

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

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 87
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 87

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

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

<210> 88
<211> 122
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 88

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe
20 25 30

Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 89
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 89

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 90
<211> 122
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 90

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe
20 25 30

Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 91
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 91

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

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

<210> 92
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 92

Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn Ala Ile Asn
1 5 10

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 93

Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 94
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 94

Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro
1 5 10

<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 95

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

<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 96

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 97

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Trp Val
1 5 10

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 98

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln Thr Ile His
1 5 10

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 99

Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 100

Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
1 5 10

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 101

Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala Val Ala
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 102

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 103

His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 104

Asp His Ile Phe Ser Ile His Trp Met Gln
1 5 10

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 105

Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 106

Gly Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Ser
1 5 10

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 108

Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 109

Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 110

<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 110

Asp His Ile Phe Ser Ile His Trp Met Gln
1 5 10

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 111

Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 112

Gly Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Asn
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 114

Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 115

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe Phe Ile His

1 5 10

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 116

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

Ser

<210> 117
<211> 13
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 117

Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 118

Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp Val Ala
1 5 10

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 119

Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 120

Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 121

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe Phe Ile His
1 5 10

<210> 122
<211> 18
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 122

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

Glu Ser

<210> 123
<211> 13
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 123

Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 124

Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp Val Ala
1 5 10

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 125

Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 126

Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 127
<211> 228
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 127

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Thr 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
225

<210> 128
<211> 329
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 128

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 129
<211> 232
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 129

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 130
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 130

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 131
<211> 290
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 131

Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu
1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
20 25 30

Ser Gly Ser Ala Thr His Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu
35 40 45

Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp
50 55 60

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
65 70 75 80

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
85 90 95

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

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
115 120 125

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
130 135 140

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

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
165 170 175

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
180 185 190

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
195 200 205

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
210 215 220

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
225 230 235 240

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
260 265 270

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
275 280 285

Gly Lys
290

<210> 132
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 132

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 133

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Ser Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 134
<211> 12
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 134

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 135

Gly Gly Cys Gly Gly Gly
1 5

<210> 136
<211> 8
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний поліпетид

<400> 136

Leu Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ser
1 5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка містить перший поліпептид і другий поліпептид, причому:
(A) вказаний перший поліпептид містить в напрямку від N-кінця до C-кінця:
(i) варіабельний домен легкого ланцюга першого імуноглобуліну (VL1), специфічний до субодиниці 23 p19 інтерлейкіну (IL-23A), причому зазначений VL1 містить SEQ ID NO:4;
(ii) перший лінкер;
(iii) варіабельний домен важкого ланцюга другого імуноглобуліну (VH2), специфічний до фактора активації В-клітини (BAFF), причому зазначений VH2 містить SEQ ID NO: 90;
(iv) третій лінкер;
(v) константну область 1 важкого ланцюга (CH1);
(vi) шарнірну область,
(vii) константну область 2 важкого ланцюга (CH2), що містить тирозин в положенні 252, треонін в положенні 254 і глутамінову кислоту в положенні 256, пронумеровані з індексом ЄС, як у Кабата; і
(viii) константну область 3 важкого ланцюга (CH3); і
(B) вказаний другий поліпептид містить в напрямку від N- кінця до C-кінця:
(i) варіабельний домен легкого ланцюга другого імуноглобуліну (VL2), специфічний до BAFF,

причому вказаний VL2 містить SEQ ID NO:91;
(ii) другий лінкер; і
(iii) варіабельний домен важкого ланцюга першого імуноглобуліну (VH1), специфічний до IL-23A, причому вказаний VH1 містить SEQ ID NO:3;
(iv) четвертий лінкер; і
(v) домен константної області легкого ланцюга (CL); і де
a) вказані VL1 і VH1 об'єднуються з утворенням сайта зв'язування, який зв'язує IL-23A;
b) вказані VL2 і VH2 об'єднуються з утворенням сайта зв'язування, який зв'язує BAFF;
c) зазначений CL і вказаний CH1 пов'язані разом дисульфідним зв'язком з утворенням домену C1; а також
d) зазначена шарнірна область, зазначена константна область 2 важкого ланцюга (CH2), зазначена константна область 3 важкого ланцюга (CH3), зазначений CH1 і зазначена CL отримані з IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4, далі при цьому:
(I) сполука має афінність зв'язування (KD) з BAFF 10^{-10} M або нижче; і сполука має афінність зв'язування (KD) з IL-23A 10^{-10} M або нижче, і/або
(II) вказаний перший лінкер містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:69; зазначений другий лінкер містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:69; вказаний третій лінкер містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:70; а також
зазначений четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:70.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:
(i) вказаний перший лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGGG (SEQ ID NO:69);
(ii) зазначений другий лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGG (SEQ ID NO:69);
(iii) вказаний третій лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGG (SEQ ID NO:70);
(iv) зазначений четвертий лінкер містить амінокислотну послідовність GGGSGGG (SEQ ID NO:70).

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:
(i) вказана константна область 2 важкого ланцюга (CH2) містить аланін в позиціях 234 і аланін в позиції 235, які пронумеровані відповідно до індексу ЄС, як у Кабата ; та/або
(ii) амінокислотну послідовність вказаної шарнірної області, вказаної CH2 або вказаної CH3 отримують з IgG1 або з IgG4; та/або
(iii) вказана шарнірна область містить амінокислотну послідовність EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76), амінокислотну послідовність LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) або амінокислотну послідовність ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134).

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:
(i) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність з щонайменше 98 % ідентичністю з SEQ ID NO:45 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність з щонайменше 98 % ідентичністю з SEQ ID NO:46; або
(ii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність з щонайменше 98 % ідентичністю з SEQ ID NO:49 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність з щонайменше 98 % ідентичністю з SEQ ID NO:50

5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:
(I) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:45 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46; або
(ii) вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50.

6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний перший поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49 і вказаний другий поліпептид містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50.

7. Сполука за будь-якому з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука містить два вказаних перших поліпептиди і два вказаних других поліпептиди, причому вказані два перших поліпептиди зв'язані разом за допомогою щонайменше одного дисульфідного зв'язку, і при цьому кожний вказаний перший поліпептид зв'язаний з одним вказаним другим поліпептидом за допомогою щонайменше одного дисульфідного зв'язку.

8. Сполука за будь-якому з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука містить два вказаних перших поліпептиди і два вказаних других поліпептиди, шарнір, CH2 і CH3 одного з перших поліпептидів об'єднується з шарніром, CH2 і CH3 іншого з перших поліпептидів, а CH1 кожного із вказаних перших поліпептидів об'єднується з CL одного із вказаних других поліпептидів, утворюючи тетравалентну молекулу.

9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-якому з пп. 1-8.

10. Застосування сполуки по будь-якому з пп. 1-8 або фармацевтичної композиції, що містить

вказану сполуку, як медикаменту при лікуванні аутоімунного захворювання.

11. Застосування сполуки за допомогою одного з пп. 1-8 або фармацевтичної композиції, яка містить вказану сполуку, при лікуванні запального захворювання у суб'єкта, який цього потребує.

12. Застосування за допомогою одного з пп. 10-11, яке **відрізняється** тим, що захворюваннями є такі як системний червоний вовчак (СЧВ (SLE)), системний червоний вовчак з ураженням нирок/вовчаковим нефритом (ВН (LN)), асоційований з АНЦА (антинейтрофільне цитоплазматичне антитіло, ANCA) васкуліт (ААВ (AAV)), первинний синдром Шегрена (ПСШ (pSS)), хронічна хвороба "трансплантат проти хазяїна" (ХХТПГ (cGVHD)), системний склероз (СС (SSc)), ревматоїдний артрит (РА (RA)), псоріаз (Пс (Ps)), анкілозуючий спондилоартрит (АС (AS)) і псоріатичний артрит (ПА (PA)).

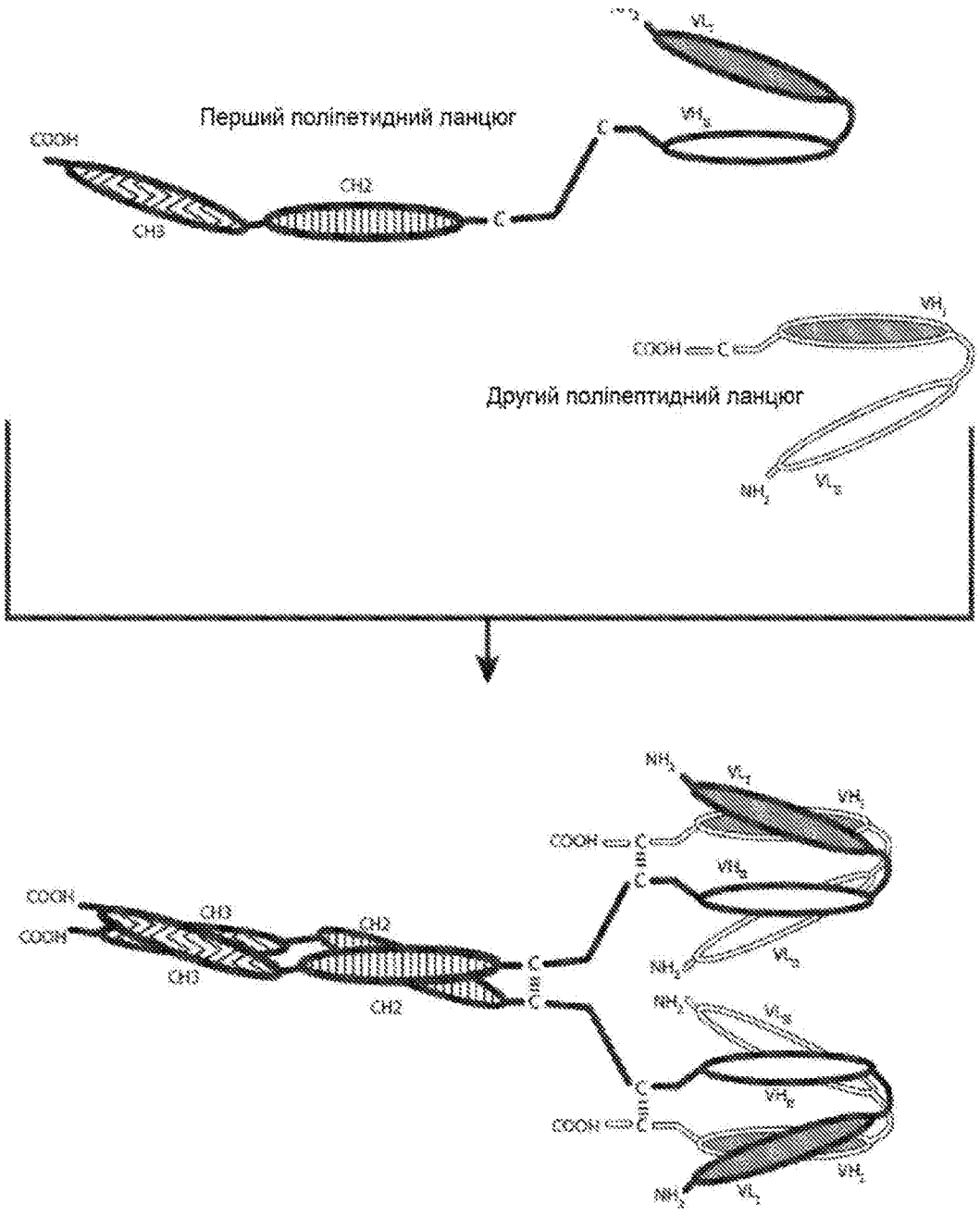
13. Нуклеїнова кислота, яка кодує поліпептид за допомогою одного з пп. 1-6, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує амінокислотну послідовність вказаного поліпептиду.

14. Вектор, який містить нуклеїнову кислоту за п. 13.

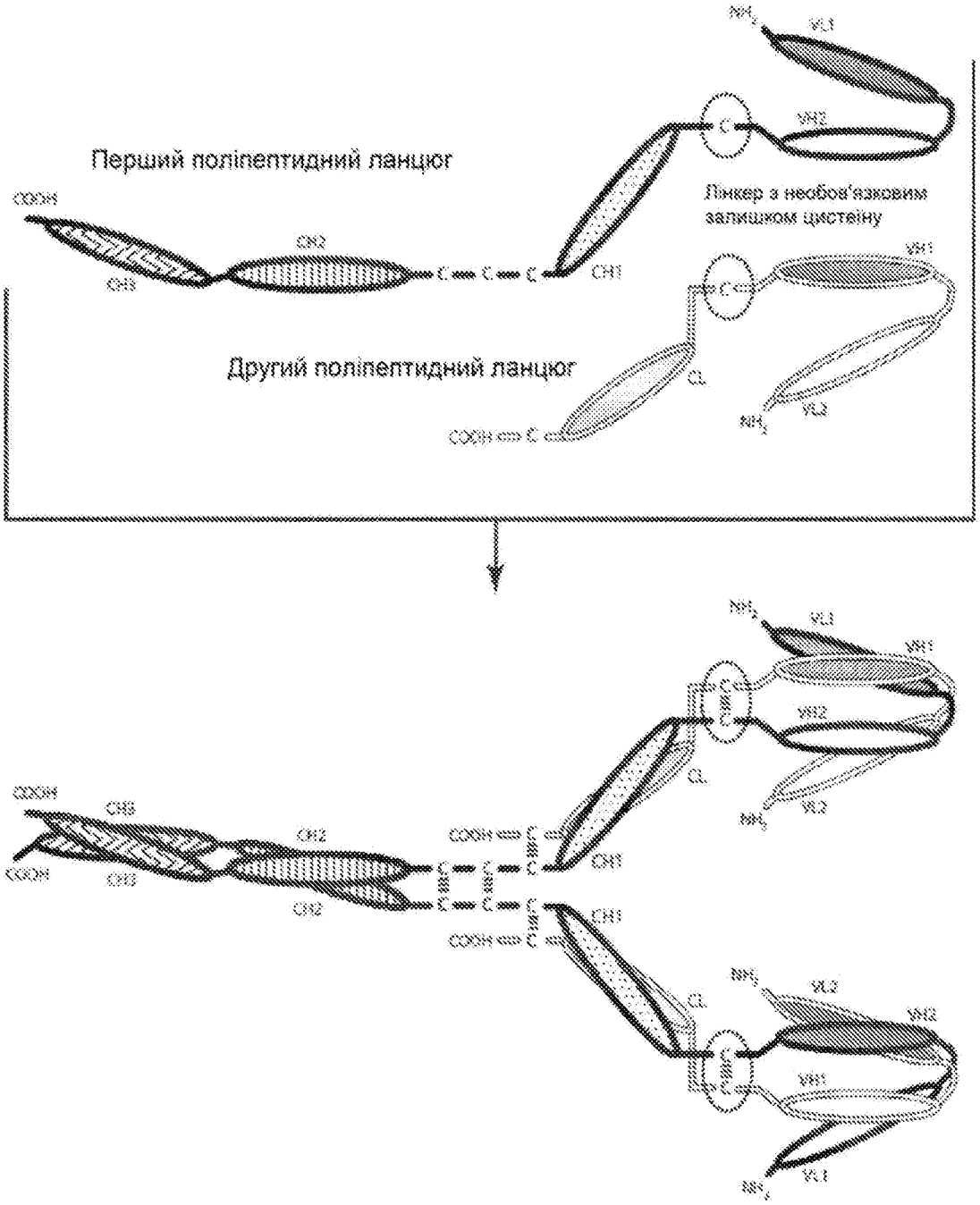
15. Вектор за п. 14, який додатково містить промотор, функціонально з'єднаний з вказаною нуклеїновою кислотою.

16. Клітина для продукування поліпептиду за допомогою одного з пп. 1-6, яка містить нуклеїнову кислоту за п. 13 і промотор, функціонально з'єднаний з вказаною нуклеїновою кислотою, або вектор за п.15.

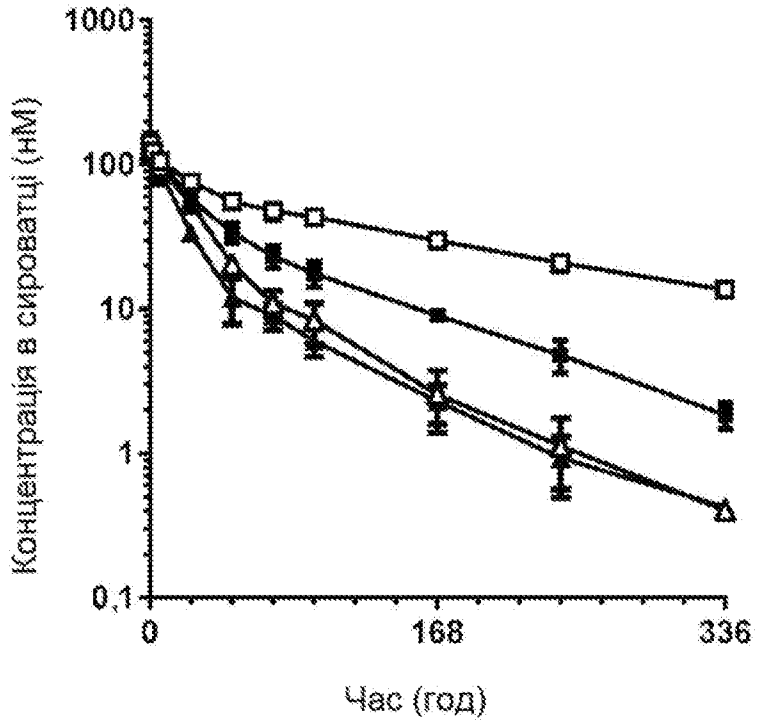
17. Спосіб продукування поліпептиду за будь-яким з пп. 1-8, який включає отримання клітини, що містить нуклеотидну послідовність, яка кодує вказаний поліпептид, експресію вказаної нуклеїнової кислоти у вказаній клітині і виділення експресованого поліпептиду.



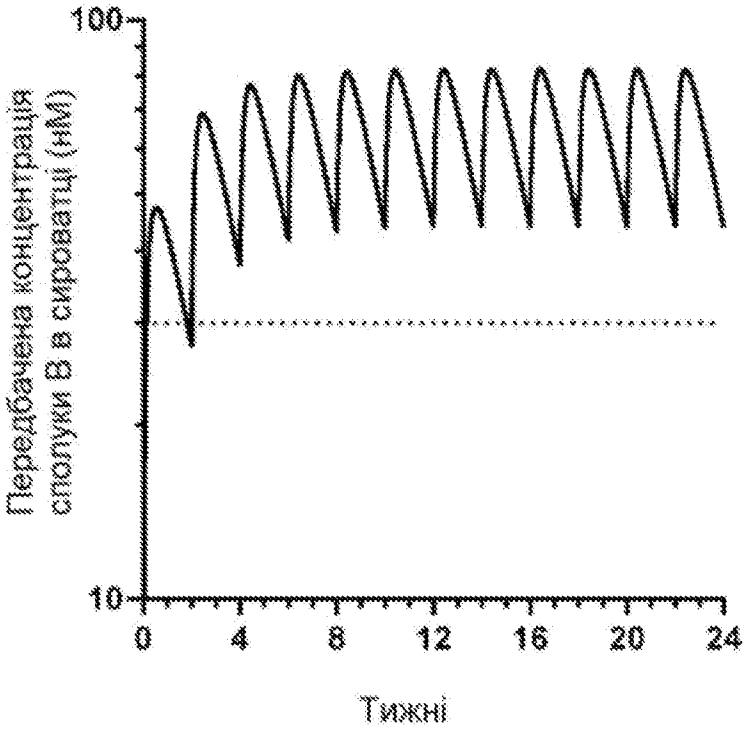
Фіг. 1A


Перший поліпептидний ланцюг
Лінкер з необов'язковим залишком цистеїну
Другий поліпептидний ланцюг

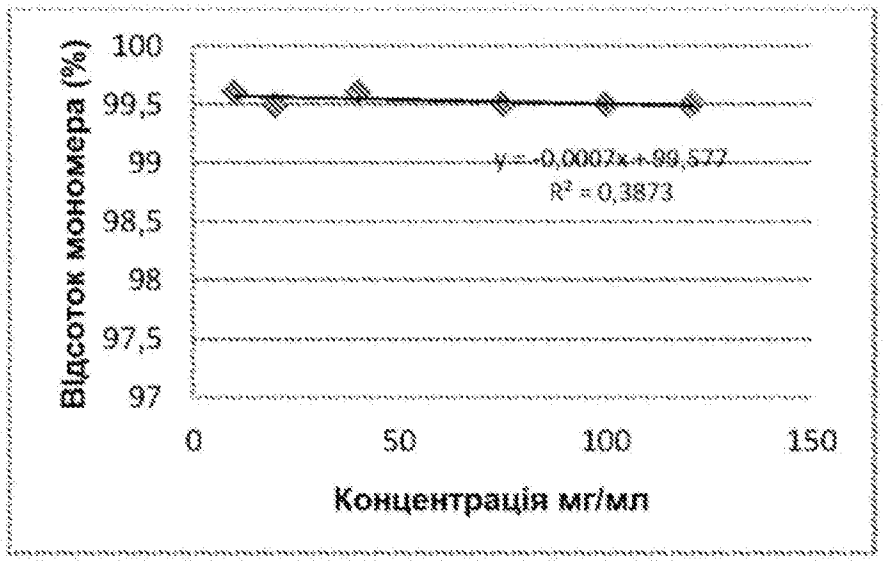
Фіг. 1B


1000
100
10
1
0,1
Концентрація в сироватці (нМ)
0
168
336
Час (год)

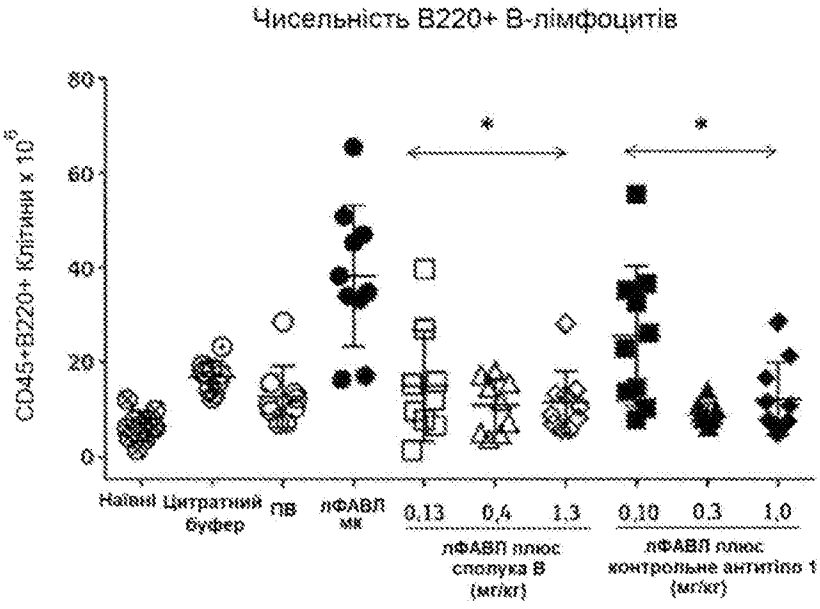
Фіг. 2


100
10
Передбачена концентрація сполуки В в сироватці (нМ)
0
4
8
12
16
20
24
Тижні

Фіг. 3

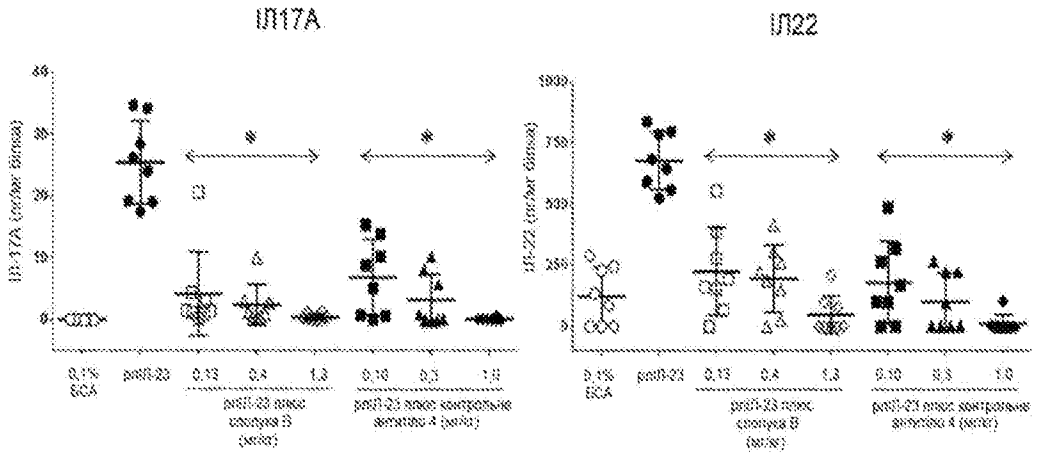


Фіг. 4



* дорівнює p менше 0,05 Однофакторний дисперсійний аналіз з наступним тестом множинного порівняння Даннетта в порівнянні з контролем лФАВЛмк

Фіг. 5



* дорівнює р менше 0,05 Однофакторний дисперсійний аналіз з наступним тестом множинного порівняння Даннетта в порівнянні з контролем рпІЛ-23

Фіг. 6

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601