



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128757** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2020 04621**
(22) Дата подання заявки: **21.12.2018**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **17.10.2024**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/609,759**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **22.12.2017**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **US**
(41) Публікація відомостей про заяву: **28.12.2020, Бюл.№ 24**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **16.10.2024, Бюл.№ 42**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2018/067299, 21.12.2018**

(72) Винахідник(и):
**Альдред Шелі Форс (US),
ван Схотен Вім (US),
Огана Хізер Енн Н. (US),
Дейвісон Лора Мері (US),
Харіс Кетрін (US),
Рангасвами Удая (US),
Трінклейн Нейтан Д. (US)**
(73) Володілець (володільці):
**ТЕНЕОБІО, ІНК.,
One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320,
United States of America (US)**
(74) Представник:
Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2017/275363 A1, 28.09.2017
US 2017/174770 A1, 22.06.2017
Abstract LB-090: Sequence-based discovery of fully human anti-CD3 and anti-PDL1 single domain antibodies using novel transgenic rats / Nathan Trinklein et al. // Cancer Research, 01.07.2016, Retrieved from the Internet: URL: http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/14_Supplement/LB-090 [retrieved on 2018-05-17]
Development of a fully human T cell engaging bispecific antibody for the treatment of multiple myeloma / Ben Buelow et al. // 02.06.2017. P. 1, Retrieved from the Internet: URL: http://www.teneobio.com/wp-content/uploads/2018/01/Poster_1.pdf [retrieved on 2018-05-18]
Generation of heavy-chain-only antibodies in mice / Janssens Rick et al. // Proceedings of the national academy of sciences of the USA, National academy of sciences. US. 10.10.2006. Vol. 103. no. 41. P. 15130-15135
Single domain antibodies as new biomarker detectors / Chiuang Leow et al. // Diagnostics: open access journal. 01.12.2017. Vol. 7. no. 4. P. 52
A novel anti-CD22 scFv-apoptin fusion protein induces apoptosis in malignant B-cells AMIRI Solmaz Agha et al. // AMB express. 02.06.2017. Vol. 7. P. 1
High efficient expression of a functional humanized single-chain variable fragment (scFv) antibody against CD22 in Pichia pastoris / Zarei Najmeh et al. // Applied microbiology and biotechnology. 12.2014. Vol. 98. no. 24. P. 10023-10039

(54) АНТИТІЛА, ЯКІ МІСТЯТЬ ТІЛЬКИ ВАЖКІ ЛАНЦЮГИ, ЩО ЗВ'ЯЗУЮТЬСЯ З CD22

(57) Реферат:

UA 128757 C2

Винахід стосується антитіл до CD22, які містять тільки важкі ланцюги (UniAbs™), а також способи отримання таких антитіл, композиції, у тому числі фармацевтичні композиції, які містять такі антитіла, та їх застосування для лікування В-клітинних розладів, які характеризуються експресією CD22.

SEQ. no. CDR1	SEQ. no. CDR2	SEQ. no. CDR3
GGSSNGDYV (SEQ ID NO. 1)	IYYSGNT (SEQ ID NO. 11)	TRDSSSWRS (SEQ ID NO. 18)
GGSSNGDYV (SEQ ID NO. 2)	IYYSGAT (SEQ ID NO. 12)	TRDSSSWRS (SEQ ID NO. 19)
GGSSNGDYV (SEQ ID NO. 3)	IYYNGAT (SEQ ID NO. 13)	TRDSSSWRS (SEQ ID NO. 20)
GGSSSSDYV (SEQ ID NO. 4)	IYYTSGT (SEQ ID NO. 14)	ARQSSSWRS (SEQ ID NO. 21)
GGSSNGYV (SEQ ID NO. 5)	YYTIGAT (SEQ ID NO. 15)	KRDSSSWRS (SEQ ID NO. 22)
GGSSSSDYV (SEQ ID NO. 6)	IYYSGST (SEQ ID NO. 16)	ARQSSSWRS (SEQ ID NO. 23)
GGSSSSDYV (SEQ ID NO. 7)	IYYSGRA (SEQ ID NO. 17)	
GGSSSSDYV (SEQ ID NO. 8)		
GGSSSSDYV (SEQ ID NO. 9)		
GGSSNDSSYV (SEQ ID NO. 10)		

Fig. 1

Перехресне посилання до споріднених заявок

Ця заявка втребовує пріоритет за попередньою заявкою США № 62/609759, поданою 22 грудня 2017 р., опис якої включено в даний документ в повному обсязі шляхом посилання.

Перелік послідовностей

5 Заявка, що розглядається на даний момент, містить перелік послідовностей, поданий в електронному вигляді у форматі ASCII і включений у цей документ у повному обсязі за допомогою посилання. Зазначена копія у форматі ASCII, створена 7 лютого 2019 р., називається TNO-0009-WO_SL.txt і має розмір 80 329 байт.

Галузь техніки

10 Цей винахід стосується антитіл людини, які містять тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAbs™), що зв'язуються з CD22. Цей винахід також стосується способів отримання таких антитіл, композицій, у тому числі фармацевтичних композицій, які містять такі антитіла, та їх застосування для лікування В-клітинних розладів, які характеризуються експресією CD22.

Рівень техніки

15 CD22

CD22, також відомий як SIGLEC-2 (UniProt P20273), є рецептором клітинної поверхні, який експресується на зрілих В-клітинах. CD22 містить декілька доменів Ig і є членом суперсімейства імуноглобулінів. Позаклітинний домен CD22 взаємодіє з фрагментами сілової кислоти, включаючи присутні на білку клітинної поверхні CD45. Вважається, що CD22 функціонує як інгібіторний рецептор для сигналіну В-клітинних рецепторів. Поряд з CD20 і CD19, обмежена експресія В-клітин CD22 робить його привабливою мішенню для терапевтичного лікування В-клітинних злоякісних новоутворень. Моноклональні антитіла, специфічні до CD22, були описані в літературі (наприклад, Jabbour, Elias, et al. "Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia." *Blood* 125.26 (2015): 4010-4016) і терапевтично використовувалися в якості стандартних препаратів моноклональних антитіл (наприклад, епратузумаба), а також в якості кон'югатів антитіло-лікарський засіб (інотузумаб озогаміцин). Крім того, в клінічній практиці для лікування лейкемії використовувалися Т-клітини анти-CD22 химерного антигенного рецептора (Fry, Terry J., et al. "CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy." *Nature medicine* (2017)).

30 Антитіла, які містять важкі ланцюги

У звичайному антитілі IgG, асоціація важкого ланцюга та легкого ланцюга частково обумовлена гідрофобною взаємодією між константною областю легкого ланцюга та константним доменом CH1 важкого ланцюга. В областях важкого ланцюга каркасу 2 (FR2) та каркасу 4 (FR4) є додаткові залишки, які також сприяють цій гідрофобній взаємодії між важким і легким ланцюгами.

Відомо, однак, що сироватка верблюжих (підряд Tylopoda, який включає верблюдів, дромадерів і лам) містить основний тип антитіл, які складаються виключно з парних Н-ланцюгів (антитіла, що містять тільки важкі ланцюги або UniAbs™). UniAbs™Camelidae (Camelus dromedarius, Camelus bactrianus, Lama glama, Lama guanaco, Lama alpaca і Lama vicugna) мають унікальну структуру, яка складається з одного варіабельного домену (VHH), шарнірної області та двох константних доменів (CH2 і CH3), які високогомологічні доменам CH2 і CH3 класичних антитіл. Ці UniAbs™ не мають першого домену константної області (CH1), який присутній в геномі, але піддається сплайсингу під час процесингу мРНК. Відсутність домену CH1 пояснює відсутність легкого ланцюга в UniAbs™, оскільки цей домен є місцем закріплення константного домену легкого ланцюга. Такі UniAbs™ природним чином еволюціонували для надання антигензв'язуючої специфічності та високої афінності трьома CDR зі звичайних антитіл або їх фрагментів (Muyltermans, 2001; *J Biotechnol* 74:277–302; Revets et al., 2005; *Expert Opin Biol Ther* 5:111–124). Хрящові риби, як-от акули, також виробили особливий тип імуноглобуліну, позначений як IgNAR, позбавлений легких поліпептидних ланцюгів і повністю складається з важких ланцюгів. Молекулами IgNAR можна маніпулювати за допомогою молекулярної інженерії для отримання варіабельного домену поліпептиду з одним важким ланцюгом (vNAR) (Nuttall et al. *Eur. J. Biochem.* 270, 3543-3554 (2003); Nuttall et al. *Function and Bioinformatics* 55, 187-197 (2004); Dooley et al., *Molecular Immunology* 40, 25-33 (2003)).

55 Здатність антитіл, які містять тільки важкі ланцюги, позбавлених легкого ланцюга, зв'язувати антиген була встановлена в 1960-х роках (Jaton et al. (1968) *Biochemistry*, 7, 4185-4195). Важкий ланцюг імуноглобуліну, фізично відокремлений від легкого ланцюга, зберіг 80 % антигензв'язуючої активності відносно тетрамерного антитіла. Sitia et al. (1990) *Cell*, 60, 781-790 продемонстрували, що видалення домену CH1 з перегрупованого гена μ миші призводить до отримання антитіла, яке містить тільки важкі ланцюги, позбавленого легкого ланцюга, в

клітинній культурі ссавців. Антитіла, що виробляються, зберігали специфічність зв'язування VH та ефекторні функції.

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

Миші, у яких λ (лямбда) локус легкого (L)-ланцюга та/або λ і κ (каппа) локуси L-ланцюга були функціонально пригнічені, та антитіла, які продукують такі миші, описані в патентах США № 7541513 та 8367888. Рекомбінантне продукування антитіл, які містять тільки важкі ланцюги, у мишей та щурів було описано, наприклад, у WO 2006008548; публікації заявки на патент США № 20100122358; Nguyen et al., 2003, Immunology; 109(1), 93-101; Brüggemann et al., Crit. Rev. Immunol.; 2006, 26(5):377-90; and Zou et al., 2007, J Exp Med; 204(13): 3271-3283. Отримання нокаутних щурів за допомогою мікроін'єкції ембріонам цинк-пальцевої нуклеази описано в Geurts et al., 2009, Science, 325(5939):433. Розчинні антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, і трансгенні гризуни, які містять гетерологічний локус важкого ланцюга, який продукує такі антитіла, описані в патентах США № 8883150 та 9365655. Структури CAR-T, які містять однодоменні антитіла в якості зв'язуючого (націлюючого) домену, описані, наприклад, у Iri-Sofla et al., 2011, Experimental Cell Research 317:2630-2641 та Jamnani et al., 2014, Biochim Biophys Acta, 1840:378-386.

Суть винаходу

Аспекти винаходу стосуються антитіл, які містять тільки важкі ланцюги, включаючи, але не обмежуючись, UniAbs™, з афінністю зв'язування до CD22. Додаткові аспекти винаходу стосуються способів отримання таких антитіл, композицій, які містять такі антитіла, та їх застосування для лікування В-клітинних розладів, які характеризуються експресією CD22.

У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги та яке зв'язується з CD22, містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить: (a) CDR1, що має дві або менше заміни в будь-якій з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 1–10, та/або (b) CDR2, що має дві або менше заміни в будь-якій з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 11–17, та/або (c) CDR3, що має дві або менше заміни в будь-якій з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 18-23. У деяких варіантах здійснення послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 присутні в каркасі людини. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, додатково містить послідовність константної області важкого ланцюга за відсутності послідовності CH1.

У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, містить: (a) послідовність CDR1, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 1–10, та/або (b) послідовність CDR2, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 11–17, та/або (c) послідовність CDR3, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 18-23. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, містить: (a) послідовність CDR1, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 1–10, та (b) послідовність CDR2, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 11–17, та (c) послідовність CDR3, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 18-23.

У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, містить: (a) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 11 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 18 або (b) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 12 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 19, або (c) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 12 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 20. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, містить варіабельну область важкого ланцюга, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності з будь-якою з послідовностей SEQ ID NO: 24-84. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, містить послідовність варіабельної області важкого ланцюга, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 24-84. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, містить послідовність варіабельної області важкого ланцюга SEQ ID NO: 24.

У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги та яке зв'язується з CD22, містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить: (a) послідовність CDR1 формули:

G X₁ S I X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ Y (SEQ ID NO: 85)

де X_1 являє собою D або G; X_2 являє собою S, T, I або N; X_3 являє собою S або D; X_4 являє собою G, S або N; X_5 являє собою D, G або S, а X_6 являє собою Y або H; та (b) послідовність CDR2 формули:

$X_7 X_8 Y X_9 G X_{10} X_{11}$ (SEQ ID NO: 86)

5 де X_7 являє собою I або V; X_8 являє собою Y або H; X_9 являє собою S або T; X_{10} являє собою A, V або S, а X_{11} являє собою T або A; та (c) послідовність CDR3 формули:

$X_{12} R X_{13} D S S X_{14} W R S$ (SEQ ID NO: 87)

де X_{12} являє собою T, A або K; X_{13} являє собою D або E, а X_{14} являє собою N або S.

10 У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, що зв'язується з CD22, містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 в каркасі VH людини, причому послідовності CDR є послідовностями, що мають дві або менше заміни в послідовності CDR, вибраної з групи, що складається з SEQ ID NO: 1-23.

15 У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 в каркасі VH людини, причому послідовності CDR вибрані з групи, що складається з SEQ ID NO: 1-23.

20 У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги та яке зв'язується з CD22, містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить: (a) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 11 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 18 або (b) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 12 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 19, або (c) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 12 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 20 в каркасі VH людини.

25 У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, є мультиспецифічним. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, є біспецифічним. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, має афінність зв'язування з двома різними білками CD22. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, має афінність зв'язування з двома різними епітопами на одному й тому самому білку CD22. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, має афінність зв'язування з ефекторною клітиною. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, має афінність зв'язування з Т-клітинним антигеном. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, має афінність зв'язування з CD3. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, має формат CAR-T.

Аспекти винаходу стосуються фармацевтичних композицій, які містять антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, як описано в цьому документі.

35 Аспекти винаходу стосуються способів лікування В-клітинного розладу, який характеризується експресією CD22, що включає введення суб'єкту із зазначеним розладом антитіла або фармацевтичної композиції, як описано в цьому документі. У певних інших аспектах винахід стосується застосування антитіла, описаного в цьому документі, при отриманні лікарського засобу для лікування В-клітинного розладу, що характеризується експресією CD22. У ще інших аспектах винахід стосується антитіла, описаного в цьому документі, для застосування в лікуванні В-клітинного розладу, що характеризується експресією CD22. Що стосується цих аспектів, і в деяких варіантах здійснення, розлад являє собою дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ). У деяких варіантах здійснення розлад являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ). У деяких варіантах здійснення розлад являє собою системний червоний вовчак (СЧВ). У деяких варіантах здійснення розлад являє собою ревматоїдний артрит (РА). У деяких варіантах здійснення розлад являє собою розсіяний склероз (РС).

Аспекти винаходу стосуються полінуклеотидів, що кодують антитіло, описане в цьому документі, векторів, що містять такі полінуклеотиди, і клітин, що містить такі вектори.

50 Аспекти винаходу стосуються способів отримання антитіла, описаних у цьому документі, що включають вирощування клітини, описаної в цьому документі, в умовах, сприятливих для експресії антитіла, і виділення антитіла з клітини.

Аспекти винаходу стосуються способів отримання антитіла, описаних у цьому документі, що включають імунізацію тваринного UniRat за допомогою CD22 та ідентифікацію CD22-зв'язуючих послідовностей важкого ланцюга.

55 Ці та інші аспекти будуть додатково пояснені в іншій частині розкриття, включаючи приклади.

Короткий опис графічних матеріалів

60 На Фіг. 1 показані унікальні амінокислотні послідовності CDR антитіла до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги.

На Фіг. 2 показані амінокислотні послідовності варіабельного домену антитіла до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги.

На Фіг. 3 показані амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 антитіла до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги.

5 На Фіг. 4 показана біологічна активність антитіла до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги.

На Фіг. 5A представлений графік, який зображає відсоток специфічного лізису як функцію концентрації антитіл для клітин Daudi.

На Фіг. 5B представлений графік, який зображає відсоток специфічного лізису як функцію концентрації антитіл для клітин Raji.

10 На Фіг. 5C представлений графік, який зображає відсоток специфічного лізису як функцію концентрації антитіл для клітин Ramos.

На Фіг. 5D представлена схематична ілюстрація біспецифічного антитіла до CD22xCD3 згідно з одним варіантом здійснення винаходу.

На Фіг. 6 представлена серія графіків, які показують титр сироватки як функцію розведення.

15 Детальний опис переважних варіантів здійснення

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

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

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

40 Для забезпечення повного розуміння цього винаходу в нижченаведеному детальному описі викладені багаточисельні конкретні деталі. Проте для фахівця в даній області техніки буде очевидно, що цей винахід може застосовуватися на практиці та без однієї або більше зазначених конкретних деталей. В інших випадках загальновідомі відмінні ознаки та процедури, добре відомі фахівцям у цій області техніки, не були описані для уникнення труднощів розуміння винаходу.

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

I. Визначення

50 Під терміном "що містить" мається на увазі, що перераховані елементи потрібні для композиції/способу/набору, однак для формування композиції/способу/набору тощо, в рамках формули винаходу можуть бути включені й інші елементи.

Під терміном "що складається по суті з" мається на увазі обмеження рамок описаної композиції або способу зазначеними матеріалами або поетапними діями, які істотно не впливають на основну та нову характеристику(-и) об'єкту винаходу.

55 Під терміном "що складається з" мається на увазі виключення будь-якого елемента, поетапної дії або інгредієнту, не вказаного в формулі винаходу, з композиції, способу або набору.

60 Залишки антитіл у цьому документі пронумеровані відповідно до системи нумерації Kabat і системи нумерації EU. Система нумерації Kabat зазвичай використовується для позначення залишку в варіабельному домені (приблизно залишки 1–113 важкого ланцюга) (наприклад, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of

Health, Bethesda, Md. (1991)). "Система нумерації EU" або "індекс EU" зазвичай використовується для позначення залишку в константній області важкого ланцюга імуноглобуліну (наприклад, індекс EU, описаний в Kabat et al., вище). "Індекс EU відповідно до Kabat" стосується нумерації залишків EU антитіла IgG1 людини. Якщо не вказано інше, в цьому документі посилання на номери залишків у варіабельному домені антитіл означають нумерацію залишків відповідно до системи нумерації Kabat. Якщо не вказано інше, в цьому документі посилання на номери залишків у константному домені антитіл означають нумерацію залишків відповідно до системи нумерації EU.

Термін "моноклональне антитіло" в цьому документі стосується антитіла, отриманого з популяції в значній мірі однорідних антитіл, тобто окремі антитіла в складі популяції є ідентичними, за винятком мутацій, що відбуваються з природних причин, які можуть бути присутніми в невеликих кількостях. Моноклональні антитіла є високоспецифічними та спрямовані проти одного антигенного сайту. Крім того, на відміну від препаратів звичайних (поліклональних) антитіл, які зазвичай включають різні антитіла, спрямовані проти різних детермінант (епітопів), кожне моноклональне антитіло направлено проти однієї детермінанти на антигені. Моноклональні антитіла згідно з цим винаходом можуть бути отримані гібридомним способом, вперше описаним Kohler et al. (1975) *Nature* 256:495, також можуть бути отримані, наприклад, способами отримання рекомбінантного білка (див., наприклад, патент США № 4816567).

Термін "варіабельний", в контексті цього документу, в зв'язку з антитілами стосується того факту, що послідовності деяких частин варіабельних доменів антитіла сильно розрізняються у різних антитіл та роблять внесок у зв'язування й специфічність кожного конкретного антитіла відносно його конкретного антигену. У той самий час варіабельність не є рівномірно розподіленою по варіабельних доменах антитіл. Вона зосереджена в трьох сегментах варіабельних доменів як легкого, так і важкого ланцюга, які називаються гіперваріабельними областями. Більш консервативні фрагменти варіабельних доменів називаються каркасними областями (FR). Варіабельні домени нативних легких та важких ланцюгів містять по чотири FR, що здебільшого приймають конфігурацію β -листа та з'єднаних трьома гіперваріабельними областями, що утворюють петлі, які з'єднують структури β -типу, а в деяких випадках є їх частиною. Гіперваріабельні області кожного ланцюга утримуються разом у безпосередній близькості FR і, разом з гіперваріабельними областями іншого ланцюга, беруть участь в утворенні антиген-зв'язуючого сайту антитіл (див. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). Константні домени не беруть безпосередньої участі у зв'язуванні антитіла з антигеном, однак виявляють різні ефекторні функції, наприклад, участь антитіла в антитілозалежній клітинно-опосередкованій цитотоксичності (АЗКЦ).

Термін "гіперваріабельна область" при застосуванні в цьому документі, стосується амінокислотних залишків антитіла, які відповідають за зв'язування антигену. Гіперваріабельна область зазвичай містить амінокислотні залишки з "області, яка визначає комплементарність" або "CDR" (наприклад, залишки 31-35 (H1), 50-65 (H2) та 95-102 (H3) у варіабельному домені важкого ланцюга; Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) та/або залишки з залишків "гіперваріабельної петлі" 26-32 (H1), 53-55 (H2) та 96-101 (H3) у варіабельному домені важкого ланцюга; Chothia і Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). "Каркасна область" або залишки "FR", як визначено в цьому документі, являють собою залишки гіперваріабельної області, відмінні від залишків варіабельного домену.

Приблизні позначення CDR показані в цьому документі, проте фахівця в даній області техніки буде зрозуміло, що зазвичай використовується низка визначень CDR, включно з визначенням за Kabat (см. "Zhao et al. A germline knowledge based computational approach for determining antibody complementarity determining regions." *Mol Immunol.* 2010;47:694-700), яке засноване на мінливості послідовності та є таким, найчастіше використовується. Визначення за Chothia засноване на розташуванні областей замкнутої структури (Chothia et al. "Conformations of immunoglobulin hypervariable regions." *Nature.* 1989; 342:877-883). Альтернативні визначення CDR, що становлять інтерес, включають, без обмеження, розкриті Honegger, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool." *J Mol Biol.* 2001;309:657-670; Ofran et al. "Automated identification of complementarity determining regions (CDRs) reveals peculiar characteristics of CDRs and B cell epitopes." *J Immunol.* 2008;181:6230-6235; Almagro "Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires." *J Mol Recognit.* 2004;17:132-143; та Padlan et al. "Identification of specificity-

determining residues in antibodies." *Faseb J.* 1995;9:133–139., вміст кожного з яких включений в цей документ у повному обсязі шляхом посилання.

Терміни "антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги", "антитіло з важкими ланцюгами" використовуються в цьому документі як взаємозамінні та стосуються в найширшому сенсі антитіл, в яких відсутній легкий ланцюг звичайного антитіла. Терміни, зокрема, включають, без обмеження, гомодимерні антитіла, які містять антигензв'язуючий домен VH і константні домени CH2 і CH3, за відсутності домену CH1; функціональні (антигензв'язуючі) варіанти таких антитіл, розчинні варіанти VH, Ig-NAR, що містять гомодимер одного варіабельного домену (V-NAR) та п'яти С-подібних константних доменів (C-NAR), та їх функціональні фрагменти; і розчинні однодоменні антитіла (sUniDabs™). В одному варіанті здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язуючого домену варіабельної області, що складається з каркаса 1, CDR1, каркаса 2, CDR2, каркаса 3, CDR3 і каркаса 4. В іншому варіанті здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язуючого домену щонайменше частини шарнірної області та доменів CH2 і CH3. В іншому варіанті здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язуючого домену щонайменше частини шарнірної області та домену CH2. У додатковому варіанті здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язуючого домену щонайменше частини шарнірної області та домену CH3. Антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, які мають усічений домен CH2 та/або CH3, також включені в цей документ. У додатковому варіанті здійснення важкий ланцюг складається з антигензв'язуючого домену та щонайменше одного домену CH (CH1, CH2, CH3 або CH4), але без шарнірної області. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, може бути в формі димера, в якому два важкі ланцюги дисульфідно зв'язані один з одним, ковалентно або нековалентно зв'язані один з одним. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, може належати до підкласу IgG, але також у цьому документі включені антитіла, які належать до інших підкласів, як-от підклас IgM, IgA, IgD та IgE. У конкретному варіанті здійснення антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, має підтип IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4, зокрема підтип IgG1. В одному варіанті здійснення антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, в цьому документі використовуються в якості зв'язуючого (націлюючого) домену химерного антигенного рецептора (CAR). Визначення, зокрема, включає антитіла людини, які містять тільки важкі ланцюги, що називаються UniAbs™, які продукуються трансгенними щурами з імуноглобуліном людини (UniRat™). Варіабельні області (VH) UniAbs™ називають UniDabs™, і вони є універсальними будівельними блоками, які можуть бути зв'язані з областями Fc або сироватковим альбуміном для розробки нових терапевтичних засобів з мультиспецифічністю, підвищеною ефективністю та збільшеним періодом напіввиведення. Оскільки гомодимерні UniAbs™ позбавлені легкого ланцюга і, отже, домену VL, антиген розпізнається одним єдиним доменом, тобто варіабельним доменом важкого ланцюга антитіла, яке містить тільки важкі ланцюги (VH).

Терміни "CD22" і "кластер диференціювання-22", які використовуються в цьому документі, стосуються молекули лектинів сімейства SIGLEC, виявленої на поверхні зрілих В-клітин і в меншій мірі в деяких незрілих В-клітинах. Термін "CD22" включає білок CD22 людини і будь-якого виду тварин, відмінних від людини, і, зокрема, включає CD22 людини, а також CD22 ссавців, відмінних від людини.

Використовуваний в цьому документі термін "CD22 людини" включає будь-які варіанти, ізоформи і видові гомологи CD22 людини (UniProt P20273) незалежно від їх джерела або способу отримання. Таким чином, "CD22 людини" включає CD22 людини, природно експресований клітинами, і CD22, експресований в клітинах, трансфікованих геном CD22 людини.

Терміни "анти-CD22 антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги", "антитіло до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги", "анти-CD22 антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги" і "антитіло до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги" використовуються в цьому документі як взаємозамінні для позначення антитіла, яке містить тільки важкі ланцюги, як визначено вище, для імуноспецифічного зв'язування з CD22, зокрема CD22 людини, як визначено вище. Визначення включає, без обмеження, антитіла людини, які містять тільки важкі ланцюги, які продукують трансгенні тварини, як-от трансгенні щури або трансгенні миші, які експресують імуноглобулін людини, зокрема UniRats™, які продукують антитіла UniAb™ до CD22 людини, як визначено вище.

"Відсоток (%) ідентичності амінокислотної послідовності" відносно еталонної поліпептидної послідовності визначається як відсоток амінокислотних залишків у кандидатній послідовності, ідентичних амінокислотним залишкам у еталонній поліпептидній послідовності після вирівнювання послідовностей та внесення гепів, за необхідності, для досягнення

максимального відсотка ідентичності послідовності та без урахування будь-яких консервативних замінів як частини ідентичності послідовності. Вирівнювання в цілях визначення відсотка ідентичності амінокислотної послідовності можна виконувати різними способами, відомими фахівцям в цій галузі техніки, наприклад, за допомогою загальнодоступного програмного забезпечення, як-от BLAST, BLAST-2, ALIGN або Megalign (DNASTAR). Фахівці в цій галузі техніки можуть визначити відповідні параметри для вирівнювання послідовностей, включно з будь-якими алгоритмами, необхідними для досягнення максимального вирівнювання по всій довжині порівнюваних послідовностей. Для цілей цього документу, проте, значення % ідентичності амінокислотної послідовності отримані з використанням програми для порівняння послідовностей ALIGN-2.

"Виділеним" антитілом є антитіло, яке було ідентифіковане і відокремлене та/або вилучене з компонента його природного середовища. Забруднюючий компонент природного середовища являє собою речовину, які впливають на діагностичне або терапевтичне застосування антитіла, і можуть включати ферменти, гормони та інші білкові або небілкові розчинені речовини. У переважних варіантах здійснення антитіло буде очищено (1) до більше 95 % за масою антитіла, як визначено методом Лоурі, й найбільш переважно більше 99 % за масою, (2) до рівня, достатнього для отримання щонайменше 15 залишків N-кінцевої або внутрішньої амінокислотної послідовності, використовуючи секвенатор зі склянкою, яка обертається, або (3) до гомогенності (SDS-PAGE) у відновлювальних або невідновлювальних умовах з використанням барвника Кумассі синього або, переважніше, барвника на основі срібла. Виділене антитіло включає антитіло *in situ* в рекомбінантних клітинах, оскільки щонайменше один компонент природного середовища антитіла буде відсутній. Зазвичай, проте, виділене антитіло буде отримане за допомогою щонайменше одного етапу очищення.

Антитіла за цим винаходом включають мультиспецифічні антитіла. Мультиспецифічні антитіла мають більш ніж одну специфічність зв'язування. Термін "мультиспецифічний", зокрема, включає "біспецифічний" і "триспецифічний", а також афінність незалежного специфічного зв'язування вищого порядку, як-от поліепітопна специфічність вищого порядку, а також тетравалентні антитіла та фрагменти антитіл. "Мультиспецифічні" антитіла, зокрема, включають антитіла, які містять комбінацію різних зв'язуючих об'єктів, а також антитіла, які містять більш ніж один і той самий зв'язуючий об'єкт. Терміни "мультиспецифічне антитіло", "мультиспецифічне антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги", "мультиспецифічне антитіло, яке містить важкі ланцюги" і "мультиспецифічне UniAb™" використовуються в цьому документі в найширшому сенсі та охоплюють всі антитіла з більш ніж однією специфічністю зв'язування. Мультиспецифічні антитіла до CD22, які містять важкі ланцюги, за цим винаходом, зокрема, включають антитіла, які імуноспецифічно зв'язуються з більш ніж одним епітопом, що не перекривається, на білку CD22, як-от CD22 людини.

"Епітоп" являє собою ділянку на поверхні молекули антигену, з яким зв'язується одна молекула антитіла. Зазвичай антиген має кілька або багато різних епітопів і вступає в реакцію з багатьма різними антитілами. Термін, зокрема, включає лінійні епітопи та конформаційні епітопи.

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

Термін "поліепітопна специфічність" стосується здатності специфічно зв'язуватися з двома або більше різними епітопами на одній або різних мішенях. Як зазначено вище, цей винахід, зокрема, включає антитіла до CD22, які містять тільки важкі ланцюги, з поліепітопною специфічністю, тобто антитіла до CD22, які містять тільки важкі ланцюги, які зв'язуються з двома або більше епітопами, що не перекриваються, на білку CD22, як-от CD22 людини. Термін "епітоп(и), що не перекривається" або "неконкурентний епітоп(и)" антигену визначається в цьому документі як такий епітоп(и), що розпізнається одним членом пари антигенспецифічних антитіл, але не іншим членом. Пари антитіл або антигензв'язуючі області, націлені на один і той самий антиген на мультиспецифічному антитілі, які розпізнають епітопи, що не перекриваються, не конкурують за зв'язування з цим антигеном і здатні зв'язувати цей антиген одночасно.

Антитіло зв'язує "по суті той самий епітоп", що й еталонне антитіло, коли два антитіла розпізнають епітопи, які є ідентичними або стерично перекриваються. Найбільш широко використовуваними та швидкими способами для визначення того, чи зв'язуються два епітопи з ідентичними епітопами або епітопами, які стерично перекриваються, є аналізи конкурентного зв'язування, які можуть бути налаштовані в усій кількості різних форматів з використанням або

міченого антигену, або міченого антитіла. Зазвичай антиген іммобілізують в 96-лунковому планшеті, і здатність немічених антитіл блокувати зв'язування мічених антитіл вимірюють з використанням радіоактивних або ферментних міток.

5 Термін "валентний", в контексті цього документа, стосується вказаної кількості сайтів зв'язування в молекулі антитіла.

"Полівалентне" антитіло має два або більше сайтів зв'язування. Таким чином, терміни "двовалентний", "тривалентний" і "чотиривалентний" стосуються наявності двох сайтів зв'язування, трьох сайтів зв'язування та чотирьох сайтів зв'язування, відповідно. Таким чином, біспецифічне антитіло за винаходом є щонайменше двовалентним і може бути тривалентним, 10 чотирьохвалентним або іншим чином полівалентним.

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

15 Термін "біспецифічна триланцюгова антитілоподібна молекула" або "ТСА" використовується в цьому документі для позначення антитілоподібних молекул, що включають, складаються по суті або складаються з трьох поліпептидних субодиниць, дві з яких містять, складаються по суті з або складаються з одного важкого та одного легкого ланцюга моноклонального антитіла, або функціональних антигензв'язуючих фрагментів таких ланцюгів антитіла, що містять антигензв'язуючу область і щонайменше один СН-домен. Ця пара важкий ланцюг/легкий ланцюг має специфічність зв'язування для першого антигену. Третя поліпептидна субодиниця містить, 20 складається по суті або складається з антитіла, яке містить тільки важкі ланцюги, яке містить ділянку Fc, що містить домени СН2 та/або СН3, та/або СН4, за відсутності домену СН1, і антигензв'язуючий домен, який зв'язує епітоп другого антигену або інший епітоп першого антигену, причому такий зв'язуючий домен походить з або має ідентичність послідовності варіабельної області важкого або легкого ланцюга антитіла. Частини такої варіабельної області можуть кодуватися сегментами гену V_H та/або V_L, сегментами гену D та J_H, або сегментами гену J_L. Варіабельна область може кодуватися реаранжованими генними сегментами V_HDJ_H, V_LDJ_L, V_HJ_L або V_LJ_L. Білок ТСА використовує антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, як визначено вище.

30 Термін "химерний антигенний рецептор" або "CAR" використовується в цьому описі в найширшому сенсі для позначення сконструйованого рецептора, який прищеплює бажану специфічність зв'язування (наприклад, антигензв'язуючу область моноклонального антитіла або іншого ліганду) до охоплюючої мембрану та внутрішньоклітинного сигнального доменів. Як правило, рецептор використовується для прищеплення специфічності моноклонального антитіла на Т-клітину для створення химерних антигенних рецепторів (CAR). (J Natl Cancer Inst, 35 2015; 108(7):dvj439; and Jackson et al., Nature Reviews Clinical Oncology, 2016; 13:370–383.)

40 Термін "антитіло людини" використовується в цьому документі для включення антитіл, які мають варіабельні та константні області, отримані з послідовностей імуноглобуліну людської зародкової лінії. У цьому документі антитіла людини можуть включати амінокислотні залишки, які не кодуються послідовностями імуноглобуліну людини зародкової лінії, наприклад, мутації, введені випадковим або специфічним для сайту мутагенезом *in vitro* або за допомогою соматичної мутації *in vivo*. Термін "антитіло людини", зокрема, включає антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, що мають послідовності варіабельної області важкого ланцюга людини, які продукують трансгенні тварини, як-от трансгенні щури або миші, зокрема UniAbs™, 45 продуковані UniRats™, як визначено вище.

Під "химерним антитілом" або "химерним імуноглобуліном" мається на увазі молекула імуноглобуліну, яка містить амінокислотні послідовності щонайменше з двох різних локусів Ig, наприклад, трансгенне антитіло, яке містить частину, кодовану локусом Ig людини, і частину, кодовану локусом Ig щура. Химерні антитіла включають трансгенні антитіла з нелюдськими Fc-областями або штучними Fc-областями, і людські ідіотипи. Такі імуноглобуліни можуть бути 50 виділені з тварин за винаходом, які були сконструйовані для отримання таких химерних антитіл.

Використовуваний в цьому документі термін "ефекторна клітина" стосується імунної клітини, яка бере участь в ефекторній фазі імунної відповіді, на відміну від когнітивної та активаційної фаз імунної відповіді. Деякі ефекторні клітини експресують специфічні рецептори Fc і виконують специфічні імунні функції. У деяких варіантах здійснення ефекторна клітина, як-от природна 55 клітина-кілер, здатна індукувати антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦ). Наприклад, моноцити та макрофаги, які експресують FcR, беруть участь у специфічному знищенні клітин-мішеней і поданні антигенів іншим компонентам імунної системи або зв'язуються з клітинами, які представляють антигени. У деяких варіантах здійснення ефекторна клітина може здійснювати фагоцитоз антигену-мішені або клітини-мішені.

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

Термін "імунна клітина" використовується в цьому описі в найширшому сенсі, зокрема, без обмеження, клітини мієлоїдного або лімфоїдного походження, наприклад лімфоцити (як-от В-клітини й Т-клітини, включаючи цитолітичні Т-клітини (ЦТЛ)), клітини-кілери, природні клітини-кілери (NK), макрофаги, моноцити, еозинофіли, поліморфноядерні клітини, як-от нейтрофіли, гранулоцити, огрядні клітини та базофіли.

"Ефекторні функції" антитіла стосуються тієї біологічної активності, яка належить до області Fc (області Fc нативної послідовності або області Fc варіанту амінокислотної послідовності) антитіла. Приклади ефекторних функцій антитіла включають зв'язування C1q; комплемент-залежну цитотоксичність; зв'язування з рецептором Fc; антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ); фагоцитоз; пригнічення рецепторів поверхні клітини. (наприклад, В-клітинний рецептор, BCR) тощо.

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

"Комплементзалежна цитотоксичність" або "CDC" стосується здатності молекули лізувати мішень в присутності комплексу. Шлях активації комплексу ініціюється зв'язуванням першого компонента системи комплексу (C1q) з молекулою (наприклад, антитілом), що утворює комплекс з розпізнаваним антигеном. Для оцінки активації комплексу може бути виконаний аналіз CDC, наприклад, як описано в Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996).

"Афінність зв'язування" стосується сили сумарної кількості нековалентних взаємодій між одним сайтом зв'язування молекули (наприклад, антитілом) та її зв'язуючим партнером (наприклад, антигеном). Якщо не вказано інше, як використовується в цьому документі, "афінність зв'язування" стосується афінності власного зв'язування, яка відображає взаємодію 1:1 між членами пари зв'язування (наприклад, антитілом і антигеном). Афінність молекули X до її партнеру Y в цілому можна виразити константою дисоціації (Kd). Афінність може бути виміряна звичайними методами, відомими в даній галузі техніки. Низькоафінні антитіла зазвичай зв'язують антиген повільно і схильні легко дисоціювати, тоді як високоафінні антитіла зазвичай зв'язують антиген швидше і мають тенденцію залишатися зв'язаними.

Використовуваний в цьому документі термін "Kd" або "значення Kd" стосується константи дисоціації, визначеної методом інтерферометрії BioLayer, з використанням приладу Octet QK384 (Fortebio Inc., Menlo Park, CA) в режимі кінетики. Наприклад, анти-мишачі Fc-датчики завантажують зі злитим Fc-антигеном миші та потім занурюють в лунки, що містять антитіла, для вимірювання залежних від концентрації швидкостей (kon). Швидкості дисоціації антитіл (koff) вимірюються на останньому етапі, коли датчики занурюють в лунки, які містять тільки буфер. Kd являє собою співвідношення koff/kon. (Детальніше див. Conserpcion, J, et al., *Comb Chem High Throughput Screen*, 12(8), 791-800, 2009).

Терміни "лікування", "лікувати" тощо використовуються в цьому документі для позначення досягнення бажаного фармакологічного та/або фізіологічного ефекту. Ефект може бути профілактичним з точки зору повного або часткового запобігання захворювання або його симптомів та/або може бути терапевтичним з точки зору часткового або повного лікування захворювання та/або несприятливого явища, пов'язаного з цим захворюванням. У контексті

цього документу термін "лікування" охоплює будь-яке лікування захворювання у ссавця і включає: (а) запобігання появі захворювання у суб'єкта, який може бути схильний до захворювання, але у якого це захворювання ще не діагностували; (b) інгібування захворювання, тобто припинення його розвитку; або (с) полегшення захворювання, тобто регресію захворювання. 5
Терапевтичний засіб можна вводити до, під час або після початку захворювання або травми. Лікування поточного захворювання, при якому лікування стабілізує або зменшує небажані клінічні симптоми пацієнта, становить особливий інтерес. Таке лікування бажано проводити до повної втрати функції в уражених тканинах. Терапія суб'єкту може бути введена під час симптоматичної стадії захворювання, і, в деяких випадках, після симптоматичної стадії захворювання. 10

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість активного агента, необхідну для надання терапевтичного ефекту у суб'єкта. Наприклад, "терапевтично ефективна кількість" являє собою кількість, яка викликає, послаблює або іншим чином викликає покращання патологічних симптомів, прогресування захворювання або фізіологічних станів, пов'язаних із захворюванням, або яка підвищує стійкість до розладу. 15

Терміни "В-клітинні новоутворення" або "зрілі В-клітинні новоутворення" в контексті цього винаходу включають дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому, В-клітинну пролімфоцитарну лімфому, В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз, лімфому з мантийних клітин, лімфому Беркитта, фолікулярну лімфому, дифузну В-крупноклітинну лімфому (ДВККЛ), множинну мієлому, лімфоплазмацитарну лімфому, лімфому маргінальної зони селезінки, новоутворення плазматичних клітин, як-от мієлома клітин плазми, плазмоцитома, хвороба відкладення моноклональних імуноглобулінів, хвороба важких ланцюгів, MALT-лімфома, вузлова В-клітинна лімфома з клітин маргінальної зони, внутрішньосудинна В-великоклітинна лімфома, первинна випітна лімфома, лімфоматозний гранулематоз, неходжкінська лімфома, лімфома Ходжкіна, 20
волосатоклітинний лейкоз, первинна випітна лімфома та СНІД-асоційована неходжкінська лімфома. 25

Терміни "суб'єкт", "індивідуум" і "пацієнт" використовуються в цьому документі як взаємозамінні для позначення ссавця, якого оцінюють на предмет лікування та/або який піддається лікуванню. В одному варіанті здійснення ссавець є людиною. Терміни "суб'єкт", "індивідуум" і "пацієнт" охоплюють, без обмеження, індивідуумів, які мають рак, індивідуумів з автоімунними захворюваннями, патогенними інфекціями тощо. Суб'єктами можуть бути люди, але також можуть бути й інші ссавці, зокрема ті ссавці, які можуть бути використані в якості лабораторних моделей захворювань людини, наприклад, миша, щур тощо. 30

Термін "фармацевтична композиція" стосується композиції, яка знаходиться в такій формі, що дозволяє біологічній активності активного інгредієнта бути ефективною, і яка не містить додаткових компонентів, які є неприйнятно токсичними для суб'єкта, якому буде вводитися композиція. Такі композиції є стерильними. "Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини" (носії, ад'юванти) є такими, що резонно можуть вводитися суб'єкту-ссавцю і забезпечувати ефективну дозу використовованого активного інгредієнта. 35

"Стерильна" композиція є асептичною або вільною від, або практично не містить будь-яких живих мікроорганізмів та їх спор. "Заморожена" композиція є композицією при температурі нижче 0 °С. 40

"Стабільна композиція" є такою, в якій білок практично повністю зберігає свою фізичну стабільність та/або хімічну стабільність та/або біологічну активність під час зберігання. Переважно, композиція практично повністю зберігає свою фізичну або хімічну стабільність, а також свою біологічну активність. Період зберігання в загалом вибраний, виходячи з терміну придатності композиції. Різноманітні техніки для вимірювання стабільності білка відомі в даній області техніки і розглянуті в Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301. Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) та Jones. A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90) (1993), наприклад. Стабільність може бути виміряна за обраної температури для обраного періоду часу. Стабільність може бути оцінена якісно та/або кількісно різними способами, включно з оцінкою утворення агрегатів (наприклад, з використанням ексклюзивної хроматографії, шляхом вимірювання каламутності та/або візуальним контролем); шляхом оцінки неоднорідності заряду за допомогою катіонообмінної хроматографії, ізоелектричного фокусування зображення (iCEF) або електрофорезу в капілярній зоні; аналізом амінокінцевої або карбоксикінцевої послідовності; мас-спектрометричним аналізом; SDS-PAGE аналізом для порівняння відновленого та інтактного антитіла; аналізом пептидної карти (наприклад, триптичний або LYS-C); оцінку біологічної активності або антигензв'язуючих функції антитіла; тощо. Нестабільність може включати в себе одне або декілька з: агрегації, дезамідування (наприклад, Asp 55
дезамідування), окислення (наприклад, окислення Met), ізомеризації (наприклад, ізомеризації 60

Asp), відсікання / гідроліз / фрагментація (наприклад, фрагментація шарнірної області), утворення сукциніміду, неспарений цистеїн(и), подовження N-кінця, обробка C-кінця, відмінності глікозилювання, тощо.

II. Детальний опис сутності винаходу

5 Антитіла до CD22

Цей винахід стосується сімейства тісно пов'язаних антитіл, які містять тільки важкі ланцюги, які зв'язуються з CD22 людини. Антитіла цього сімейства містять послідовності CDR, як визначено в цьому документі і показано на Фіг. 1, та ілюструються наведеними послідовностями варіабельної області важкого ланцюга (VH) SEQ ID NO: 24–84 зазначеними на Фіг. 2. Сімейства антитіл забезпечують ряд переваг, які сприяють їх застосуванню в якості клінічного(-их) терапевтичного(-их) агента(-ів). Антитіла включають членів з діапазоном афінності зв'язування, які дозволяють вибирати конкретну послідовність з бажаною афінністю зв'язування.

10 Придатне антитіло може бути вибрано з представлених в цьому документі для розробки і терапевтичного або іншого застосування, включно з, без обмеження, використанням в якості біспецифічного антитіла, наприклад, наведеного на Фіг. 5B, або триспецифічного антитіла або частини структури CAR-T.

Визначення афінності до білка-кандидата може бути виконано з використанням способів, відомих в даній області, як-от вимірювання Віасоге. Члени сімейства антитіл можуть мати афінність до CD22 з Kd від близько 10^{-6} від близько 10^{-11} , в тому числі без обмеження: від 20 близько 10^{-6} від близько 10^{-10} ; від близько 10^{-6} від близько 10^{-9} ; від близько 10^{-6} від близько 10^{-8} ; від близько 10^{-8} від близько 10^{-11} ; від близько 10^{-8} від близько 10^{-10} ; від близько 10^{-8} від близько 10^{-9} ; від близько 10^{-9} від близько 10^{-11} ; від близько 10^{-9} від близько 10^{-10} ; або будь-яке значення в цих діапазонах. Вибір афінності може бути підтверджений біологічною оцінкою для модуляції, наприклад, блокування, біологічна активність CD22, включно з аналізами *in vitro*, доклінічними 25 моделями та клінічними випробуваннями, а також оцінкою потенційної токсичності.

Члени сім'ї антитіл, описані в цьому документі, не є перехресно-реактивними з CD22 білком макака *Супотолгус*, але можуть бути сконструйованими для отримання перехресної реактивності з білком CD22 макака *Супотолгус* або білками CD22 інших видів, за необхідності.

Сімейство специфічних для CD22 антитіл в цьому документі включає домен VH, що містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 в каркасі VH людини. Послідовності CDR можуть бути розташовані, наприклад, в області близько амінокислотних залишків 26-35; 53-59; і 98-117, для CDR1, CDR2 і CDR3 відповідно, наданих зразкових послідовностей варіабельної області, наведених в SEQ ID NO: 24-84. Фахівцю в даній галузі техніки має бути зрозуміло, що послідовності CDR можуть знаходитися в інших положеннях, якщо вибрана інша каркасна 30 послідовність, хоча, як правило, порядок послідовностей залишається незмінним.

Послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 антитіл до CD22 за цим винаходом можуть охоплюватися такими структурними формулами, де X означає варіабельну амінокислоту, яка може являти собою специфічні амінокислоти, як зазначено нижче.

CDR1

40 G X₁ S I X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ Y (SEQ ID NO: 85)

де X₁ являє собою D або G;

X₂ являє собою S, T, I або N;

X₃ являє собою S або D;

X₄ являє собою G, S, або N;

45 X₅ являє собою D, G або S, а

X₆ являє собою Y або H.

CDR2

X₇ X₈ Y X₉ G X₁₀ X₁₁ (SEQ ID NO: 86)

де X₇ являє собою I або V;

50 X₈ являє собою Y або H;

X₉ являє собою S або T;

X₁₀ являє собою A, V або S, а

X₁₁ являє собою T або A.

CDR3

55 X₁₂ R X₁₃ D S S X₁₄ W R S (SEQ ID NO: 87)

де X₁₂ являє собою T, A або K;

X₁₃ являє собою D або E, а

X₁₄ являє собою N або S.

Ілюстративні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 показані на Фіг. 1 і Фіг. 3.

У деяких варіантах здійснення антитіло до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги, за цим винаходом містить послідовність CDR1 будь-якої з SEQ ID NO: 1-10. У конкретному варіанті здійснення послідовність CDR1 являє собою SEQ ID NO: 1.

5 У деяких варіантах здійснення антитіло до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги, за цим винаходом містить послідовність CDR2 будь-якої з SEQ ID NO: 11-17. У конкретному варіанті здійснення послідовність CDR2 являє собою SEQ ID NO: 11.

У деяких варіантах здійснення антитіло до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги, за цим винаходом містить послідовність CDR3 будь-якої з SEQ ID NO: 18-23. У конкретному варіанті здійснення послідовність CDR2 являє собою SEQ ID NO: 18.

10 У додатковому варіанті здійснення антитіло до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги, за цим винаходом містить послідовність CDR1 SEQ ID NO:1; послідовність CDR2 SEQ ID NO: 11 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 18.

У додаткових варіантах здійснення антитіло до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги, за цим винаходом містить будь-яку з амінокислотних послідовностей варіабельної області важкого ланцюга SEQ ID NO: від 24 до 84 (Фіг. 2).

В іншому додатковому варіанті здійснення антитіло до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги за цим винаходом, містить варіабельну область важкого ланцюга SEQ ID NO: 24.

20 У деяких варіантах здійснення послідовність CDR в антитілі до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги, за цим винаходом, містить одну або дві амінокислотні заміни відносно послідовності CDR1, CDR2 та/або CDR3 або набору послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 в будь-якій з SEQ ID NO: 1–23 (Фіг. 1). У деяких варіантах здійснення вказана амінокислотна заміна(и) являє собою одне або два амінокислотні положення 4-6 CDR1 та/або одне або два амінокислотні положення 2, 4-7 CDR2, та/або одне або два амінокислотні положення 5-12 CDR3, відносно формул, запропонованих вище. У деяких варіантах здійснення антитіла до CD22, які містять тільки важкі ланцюги, будуть містити послідовність варіабельної області важкого ланцюга з щонайменше близько 85 % ідентичності, щонайменше 90 % ідентичності, щонайменше 95 % ідентичності, щонайменше 98 % ідентичності, або щонайменше 99 % ідентичності будь-яким послідовностям варіабельної області важкого ланцюга SEQ ID NO: 24–84 (показаним на Фіг. 2).

30 У деяких варіантах здійснення пропонуються біспецифічні або мультиспецифічні антитіла, які можуть мати будь-яку з конфігурацій, обговорюваних в цьому документі, зокрема, без обмеження, біспецифічну триланцюгову антитілоподібну молекулу. У деяких варіантах здійснення біспецифічне антитіло може містити щонайменше одну варіабельну область важкого ланцюга, яка має специфічність зв'язування для CD22, і щонайменше одну варіабельну область важкого ланцюга, яка має специфічність зв'язування для білка, відмінного від CD22. У деяких варіантах здійснення біспецифічне антитіло може містити пару важкий ланцюг / легкий ланцюг, яка має специфічність зв'язування для першого антигену, і важкий ланцюг з антитіла, яке містить тільки важкі ланцюги, що містить частину Fc, яка містить CH2 та/або CH3 та/або домену CH4, за відсутності домену CH1, і антигензв'язуючого домену, який зв'язує епітоп другого антигену або інший епітоп першого антигену. В одному конкретному варіанті здійснення біспецифічне антитіло містить пару важкий ланцюг/легкий ланцюг, яка має специфічність зв'язування для антигену на ефекторній клітині (наприклад, білок CD3 на Т-клітині), а важкий ланцюг з антитіла, яке містить тільки важкі ланцюги, містить антигензв'язуючий домен, що має специфічність зв'язування для CD22.

45 У деяких варіантах здійснення, коли білок за винаходом являє собою біспецифічне антитіло, одне плече антитіла (один зв'язуючий фрагмент) є специфічним для CD22 людини, в той час як інший фрагмент може бути специфічним для клітин-мішеней, асоційованих з пухлиною антигенів, цільових антигенів, наприклад, інтегринів і т. ін., антигенів патогенів, білків контрольних точок тощо. Клітини-мішені конкретно включають ракові клітини, зокрема, без обмеження, клітини з гематологічної пухлини, наприклад В-клітинні пухлини, як описано вище.

50 Різні формати біспецифічних антитіл знаходяться в межах обсягу винаходу, зокрема, без обмеження, одностанцюгові поліпептиди, двостанцюгові поліпептиди, триланцюгові поліпептиди, чотириланцюгові поліпептиди й кратні їм поліпептиди. В цьому документі біспецифічні антитіла конкретно включають біспецифічні антитіла Т-клітин, які зв'язуються з CD22, який вибірково експресується на зрілих В-клітинах, та CD3 (антитіла до CD22хCD3). Такі антитіла індукують сильне опосередковане Т-клітинами знищення клітин, що експресують CD22.

Отримання антитіл до CD22, які містять тільки важкі ланцюги

60 Антитіла, які містять тільки важкі ланцюги за цим винаходом можуть бути отримані за допомогою методів, відомих в даній області техніки. У переважному варіанті здійснення антитіла, які містять тільки важкі ланцюги в даному випадку продукуються трансгенними

тваринами, включаючи трансгенних мишей і щурів, переважно щурів, у яких ендogenous гени імунoglobуліну нокаутовані або відключені. У переважному варіанті здійснення антитіла, які містять тільки важкі ланцюги за цим винаходом продукуються в UniRat™. UniRat™ мають мовчазні гени власного ендogenous імунoglobуліну і використовують транслокус важкого ланцюга імунoglobуліну людини для експресії різноманітного, природно оптимізованого репертуару повністю людських HCAb. У той час як ендogenous локуси імунoglobуліну у щурів можуть бути нокаутовані або заглушені з використанням різних технологій, у UniRat™ технологія цинк-пальцевої (ендо-)нуклеази (ZNF) була використана для інактивації ендogenous J-локусу важкого ланцюга щура, локусу Cκ легкого ланцюга і локусу Cλ легкого ланцюга. Конструкції ZNF для мікроін'єкції в ооцити можуть продукувати нокаутні (KO) лінії IgH та IgL. Детальніше див., наприклад, Geurts et al., 2009, Science 325:433. Characterization of Ig heavy chain knockout rats has been reported by Menoret et al., 2010, Eur. J. Immunol. 40:2932–2941. Переваги технології ZNF полягають в тому, що негомологічне приєднання кінця для пригнічення гену або локусу за допомогою делецій розміром до декількох т.п.н. також може забезпечити сайт-мішень для гомологічної інтеграції (Cui et al., 2011, Nat Biotechnol 29: 64-67). Антитіла важкого ланцюга людини, що продукуються в UniRat™, називаються UniAbs™ і можуть зв'язувати епітопи, які не можна атакувати звичайними антитілами. Їх висока специфічність, афінність і невеликий розмір роблять їх ідеальними для моно- і поліспецифічних застосувань.

На додаток до UniAbs™, зокрема, в цей документ включені антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, позбавлені верблужого каркаса й мутацій VHH, та їх функціональні області VH. Такі антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, можна, наприклад, продукувати у трансгенних щурів або мишей, які містять повністю людські генні локуси, що містять тільки важкі ланцюги, як описано, наприклад, в WO 2006/008548, але також можна використовувати інших трансгенних ссавців, як-от кролик, морська свинка, щур, переважними є щури і миші. Антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, включаючи їх функціональні фрагменти VHH або VH, також можуть бути отримані за допомогою технології рекомбінантних ДНК шляхом експресії кодуючої нуклеїнової кислоти в придатному еукаріотичному або прокаріотичному хазяїні, включаючи, наприклад, клітини ссавців (наприклад, клітини CHO), кишкову паличку або дріжджі.

Домени антитіл, які містять тільки важкі ланцюги, поєднують в собі переваги антитіл і низькомолекулярних лікарських засобів: можуть бути моно- або мультвалентними; мають низьку токсичність; і економічно вигідні у виробництві. Через їх невеликий розмір ці домени легко вводити, включаючи пероральне або місцеве введення, вони характеризуються високою стабільністю, включаючи шлунково-кишкову стабільність; та їх період напіввиведення може бути адаптований до бажаного застосування або показанням. Крім того, домени VH і VHH HCAb можуть бути отримані економічно ефективним способом.

У конкретному варіанті здійснення антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, за даним винаходом, включаючи UniAbs™, мають нативний амінокислотний залишок в першому положенні області FR4 (амінокислотне положення 101 відповідно до системи нумерації Kabat), заміщений іншим амінокислотним залишком, здатним руйнувати поверхнево експонований гідрофобний петч, що містить або зв'язаний з нативним амінокислотним залишком в цьому положенні. Такі гідрофобні петчі зазвичай приховані на межі з константною областю легкого ланцюга антитіла, але стають відкритими для поверхні в HCAb і, щонайменше, частково, для небажаної агрегації та асоціації легкого ланцюга HCAb. Заміщений амінокислотний залишок переважно є зарядженим і, більш переважно, є позитивно зарядженим, як-от лізин (Lys, K), аргінін (Arg, R) або гістидин (His, H), переважно аргінін (R). У переважному варіанті здійснення антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, отримані від трансгенних тварин, містять мутацію Trp-Arg в положенні 101. Отримані HCAb переважно мають високу антигензв'язуючу афінність і розчинність в фізіологічних умовах за відсутності агрегації.

У межах цього винаходу були ідентифіковані антитіла IgG людини, які містять тільки важкі ланцюги, до CD22 з унікальними послідовностями від тварин UniRat™ (UniAb™), які зв'язують CD22 людини в ІФА зв'язування білка і клітин (рекомбінантний позаклітинний домен CD22). Ідентифіковані послідовності варіабельної області важкого ланцюга (VH) (див. Фіг. 2) є позитивними відносно зв'язування білка CD22 людини та/або відносно зв'язування з клітинами CD22+, й всі вони є негативними відносно зв'язування з клітинами, які не експресують CD22.

Антитіла, описані в цьому документі, зв'язують CD22-позитивну лімфому Беркїтта в клітинній лінії Daudi (ATCC® CCL-213™), і деякі перехресно реагують з білком CD22 яванського макака. Крім того, вони можуть бути сконструйовані для забезпечення перехресної реактивності з білком CD22 будь-яких видів тварин, якщо це бажано.

Антитіла до CD22, які містять тільки важкі ланцюги, як-от UniAbs™, можуть мати афінність до CD22 з Kd від близько 10^{-6} від близько 10^{-11} , в тому числі без обмеження: від близько 10^{-6} від

близько 10^{-10} ; від близько 10^{-6} від близько 10^{-9} ; від близько 10^{-6} від близько 10^{-8} ; від близько 10^{-8} від близько 10^{-11} ; від близько 10^{-8} від близько 10^{-10} ; від близько 10^{-8} від близько 10^{-9} ; від близько 10^{-9} від близько 10^{-11} ; від близько 10^{-9} від близько 10^{-10} ; або будь-яке значення в цих діапазонах. Вибір афінності може бути підтверджений біологічною оцінкою для модуляції, наприклад, блокування, біологічна активність CD22, включно з аналізами *in vitro*, доклінічними моделями та клінічними випробуваннями, а також оцінкою потенційної токсичності.

Антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, що зв'язуються з епітопами, які не перекриваються, на білку CD22, наприклад UniAbs™, можна ідентифікувати за допомогою аналізів конкурентного зв'язування, як-от ферментні аналізи (ІФА) або аналізи конкурентного зв'язування за допомогою проточної цитометрії, наприклад, можна використовувати конкуренцію між відомими антитілами, які зв'язуються з антигеном-мішенню, і антитілом, яке становить інтерес. Використовуючи цей підхід, можна розділити набір антитіл на ті, що конкурують з еталонним антитілом, і ті, що не конкурують. Неконкурентні антитіла ідентифікуються як такі, що зв'язуються з окремим епітопом, який не перекривається з епітопом, зв'язаним з еталонним антитілом. Часто одне антитіло іммобілізується, антиген зв'язується, а друге мічене (наприклад, біотинильоване) антитіло тестується в ІФА на здатність зв'язувати захоплений антиген. Його також можна проводити з використанням платформ поверхневого плазмонного резонансу (SPR), включаючи ProteOn XPR36 (BioRad, Inc), Biacore 2000 і Biacore T200 (GE Healthcare Life Sciences), і томограф MX96 SPR (Ibis technologies BV), а також на біошарові інтерферометричні платформи, як-от Octet Red384 і Octet HTX (ForteBio, Pall Inc). Для подальших деталей дивіться приклади в цьому документі.

Як правило, антитіло "конкурує" з еталонним антитілом, якщо воно викликає зниження зв'язування еталонного антитіла з антигеном-мішенню на близько 15-100 %, що визначено стандартними методами, як-от аналізи конкурентного зв'язування, описані вище. У різних варіантах здійснення відносно інгібування складає щонайменше близько 15 %, щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 45 %, щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 55 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 65 %, щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 75 %, щонайменше близько 80 %, щонайменше близько 85 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 % або вище.

Фармацевтичні композиції, застосування та способи лікування.

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

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція містить антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAb™), яке зв'язується з CD22. В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція містить мультиспецифічне (включаючи біспецифічне) антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAb™) зі специфічністю зв'язування для двох або більше епітопів, що не перекриваються, на білку CD22. У переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція містить мультиспецифічне (включаючи біспецифічне) антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAb™) зі специфічністю зв'язування з CD22 і зі специфічністю зв'язування з мішенню зв'язування на ефекторній клітині (наприклад, мішенню зв'язування на Т-клітині, як-от, наприклад, білок CD3 на Т-клітині).

Фармацевтичну композицію антитіл, використовуваних згідно з цим винаходом, готують для зберігання шляхом змішування білів, які мають бажану міру чистоти, з необов'язковими фармацевтично прийнятними носіями, допоміжними речовинами або стабілізаторами (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)) наприклад, у формі ліофілізованих композицій або водних розчинів. Прийнятні носії, допоміжні речовини або стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів при використовуваних дозуваннях і концентраціях та включають в себе буфери, як-от фосфат, цитрат та інші органічні кислоти; антиоксиданти, зокрема, аскорбінову кислоту та метіонін; консерванти (як-от хлорид октадецилдиметилбензиламонію; хлорид гексаметонію; хлорид бензалконію, хлорид бензетонію; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, як-от метил або пропілпарабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол; і м-крезол); низькомолекулярні (менше ніж близько 10 залишків) поліпептиди; білки, як-от сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, як-от полівінілпіролідон; амінокислоти, як-от гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу або декстрини; хелатоутворюючі

агенти, як-от ЕДТА; цукри, як-от сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солеутворюючі протиіони, як-от натрій; комплекси металів (наприклад, комплекси Zn-білок); та/або неіонні поверхнево-активні речовини, як-от TWEEN™, PLURONICS™ або поліетиленгліколь (ПЕГ).

5 Фармацевтичні композиції для парентерального введення переважно стерильні й по суті ізотонічні та вироблені відповідно до умов правил виробництва та контролю якості лікарських засобів (GMP). Фармацевтичні композиції можуть бути запропоновані в одиничній дозжній формі (наприклад, дозжній формі для одиничного введення). Придатна лікарська форма залежить від обраного шляху введення. Антитіла, описані в цьому документі, можуть вводитися за допомогою внутрішньовенної ін'єкції або інфузії, або підшкірно. Для ін'єкційного введення, антитіла описані в цьому документі можуть бути складені у водних розчинах, переважно у фізіологічно-сумісних буферах для зменшення дискомфорту в місці ін'єкції. Розчин може містити носії, допоміжні речовини або стабілізатори, як описано вище. Як альтернатива, антитіла можуть бути ліофілізовані для зм'ясування з придатним носієм, наприклад, стерильною апірогенною водою, перед застосуванням.

15 Композиції антитіл розкриті, наприклад, в патенті США № 9034324. Подібні композиції можуть бути використані для антитіл, які містять тільки важкі ланцюги, включно з UniAbs™, за цим винаходом. Композиції антитіла для підшкірного введення описані, наприклад, в патентах США 20160355591 та США 20160166689.

Способи застосування

20 Антитіла до CD22, які містять тільки важкі ланцюги, мультиспецифічні антитіла та фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можна застосовувати для лікування захворювань і станів, що характеризуються експресією CD22, включаючи, без обмеження, стани і захворювання, описані далі в цьому документі. Аспекти цього винаходу також стосуються застосування антитіла, описаного в цьому документі, при отриманні лікарського засобу для лікування В-клітинного розладу, що характеризується експресією CD22. Аспекти цього винаходу також стосуються антитіла, описаного в цьому документі, для застосування в лікуванні В-клітинного розладу, що характеризується експресією CD22.

30 CD22 являє собою трансмембранний білок типу I з молекулярною масою 135 кДа, який експресується на низьких рівнях у пре- й незрілих В-клітинах, максимально в зрілих В-клітинах і в кінцевому підсумку пригнічується в плазматичних клітинах. (Наприклад, Walker et al., Immunology, 2008 Mar; 123(3) 314-25). CD22 у великій кількості експресується в фолікулярних (первинних і вторинних зонах В-клітин), В-клітинах мантійних і маргінальних зон і, як повідомляється, присутній в 60-80 % зразків від пацієнтів із злоякісними пухлинами В-клітин (Alderson et al., Clin. Cancer Res 2009;15(3) February 11, 2009). Через його спостережувану експресію в низці гематологічних злоякісних новоутворень, CD22 є багатообіцяючою мішенню для терапії на основі антитіл.

40 В одному аспекті антитіла до CD22, які містять тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAbs™) і фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути використані для лікування гематологічних злоякісних пухлин, що характеризуються експресією CD22, включаючи, без обмеження, дифузну В-великоклітинна лімфому (ДВВКЛ), неходжкінську лімфому, В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) і В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ).

45 Дифузна В-великоклітинна лімфома (DLBCL або DLBL) є найбільш поширеною формою неходжкінської лімфоми серед дорослих (Blood 1997 89 (11): 3909-18), з оцінкою щорічної захворюваності від 7 до 8 випадків на 100000 осіб на рік в США і Великій Британії. Вона характеризується як агресивний рак, який може виникнути практично в будь-якій частині тіла. Причини ДВВКЛ не зовсім зрозумілі, і вона може бути викликана нормальними В-клітинами, а також злоякісною трансформацією інших типів клітин лімфоми або лейкозу. Підходи до лікування зазвичай включають хіміотерапію та опромінення, і в результаті загальна п'ятирічна виживаність становить в середньому близько 58 % для дорослих. Хоча деякі моноклональні антитіла продемонстрували перспективність лікування ДВВКЛ, послідовна клінічна ефективність ще не була остаточно продемонстрована. Тому існує велика потреба в нових способах лікування, включно з імунотерапією, для лікування ДВВКЛ.

50 В іншому аспекті антитіла до CD22, які містять тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAbs™) і фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути використані для лікування аутоімунних порушень, які характеризуються патогенними В-клітинами, які експресують CD22, включаючи, без обмеження, системний червоний вовчак (СЧВ), ревматоїдний артрит (РА) і розсіяний склероз (РС).

60 Ефективні дози композицій за цим винаходом для лікування захворювання варіюються в залежності від багатьох різних факторів, включно з способами введення, місцем призначення, фізіологічним станом пацієнта, чи є пацієнт людиною або твариною, чи вводяться інші лікарські

препарати, і чи є лікування профілактичним або терапевтичним. Зазвичай пацієнтом є людина, але ссавці, відмінні від людини, також можуть піддаватися лікуванню, наприклад, домашні тварини, як-от собаки, кішки, коні тощо, лабораторні ссавці, як-от кролики, миші, щури тощо, та інші. Для оптимізації безпеки та ефективності можна підбирати лікарські дозування.

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

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

20 Як правило, композиції готують у вигляді ін'єкційних препаратів, або у вигляді рідких розчинів або суспензій; також можуть бути отримані тверді форми, придатні для розчинення або суспендування в рідких носіях перед ін'єкцією. Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, підходять для внутрішньовенного або підшкірного введення, безпосередньо або після відновлення з твердої (тобто, ліофілізованої) композиції. Препарат також може бути емульгований або інкапсульований в ліпосоми або мікрочастинки, як-от полілактид, полігліколід або сополімер, для посилення ад'ювантного ефекту, як описано вище. Langer, *Science* 249: 1527, 1990 та Hanes, *Advanced Drug Delivery Reviews* 28: 97-119, 1997. Речовини за цим винаходом можна вводити в формі депо-ін'єкції або препарату імплантату, який може бути складений так, щоб забезпечити тривале або пульсуюче вивільнення діючої речовини. Фармацевтичні композиції, як правило, сформульовані як стерильні, практично ізотонічні та повністю відповідають усім нормам Правил виробництва і контролю якості лікарських засобів (GMP) Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США.

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

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

60 Також в обсяг винаходу входять набори, що містять активні агенти та їх композиції, винаходи та інструкції із застосування. Набір може додатково містити щонайменше один

додатковий компонент, наприклад, хіміотерапевтичний препарат та ін. Набори зазвичай включають етикетку, яка вказує на ймовірне застосування вмісту набору. Термін "етикетка", який використовується в цьому документі, включає будь-які письмові або записані матеріали, які поставляються в комплекті або разом з ним, або іншим чином супроводжують набір.

5 Тепер, коли винахід повністю описаний, для фахівця в даній області техніки буде очевидно, що різні зміни та модифікації можуть бути зроблені без відхилення від суті або обсягу винаходу.

Приклади

Матеріали та методи

Зв'язування білка CD22

10 Експерименти з кінетичного зв'язування для визначення афінності антиген-антитіло проводили на системі Octet QK-384 (ForteBio) з використанням двошарової інтерферометрії. Біосенсиори анти-людського IgG Fc Capture (AHC) (Forte Bio, №: партії 18-5064) гідратували в буфері для аналізу (1x PBS, 0,1 % BSA, 0,02 % Tween-20, pH 7,2) і попередньо обробляли в 100 мМ гліцину pH 1,5. Вихідний рівень був встановлений в буфері для аналізу на рівні 120 секунд.

15 Біосенсиори AHC потім іммобілізували з UniAbs™ в концентрації 5 мкг/мл протягом 120 секунд. Інший вихідний рівень (120 секунд) був встановлений в буфері для аналізу. Потім їх занурювали в 7-точкову серію розведень 1:2 білка CD22 людини в буфері для аналізу, починаючи з 250 нМ. Остання лунка колонки аналізу містила тільки буфер для аналізу для перевірки неспецифічного зв'язування між буфером і завантаженими біосенсиорами і використовувалася в якості контрольної лунки. Асоціація спостерігалася протягом 600 секунд з подальшою дисоціацією протягом 900 секунд. Аналіз даних проводили з використанням Octet Data Analysis v9.0 (ForteBio). Кінетики зв'язування аналізували з використанням моделі зв'язування 1:1.

Зв'язування клітин CD22

25 Зв'язування з CD22-позитивними клітинами оцінювали за допомогою проточної цитометрії (Guava easyCyte 8HT, EMD Millipore) з використанням клітинної лінії Daudi (ATCC). Якщо коротко, 100 000 клітин-мішеней забарвлювали серією розведень очищеного UniAbs™ протягом 30 хвилин при 4 °С. Після інкубації клітини двічі промивали буфером для проточної цитометрії (1X ФСБ, 1 % BSA, 0,1 % NaN₃) і забарвлювали козячим F (ab')₂ анти-людським IgG, кон'югованим з R-фікоеритрином (PE) (Southern Biotech, кат. № 2042-09) для виявлення зв'язаних з клітинами антитіл.

30 Після 20-хвилинної інкубації при 4 °С клітини двічі промивали буфером для проточної цитометрії та потім вимірювали середню інтенсивність флуоресценції (MFI) за допомогою проточної цитометрії. Значення EC50 розраховували з використанням GraphPad Prism 7. Зв'язування з CD22-позитивними клітинами яванського макака визначали з використанням того самого протоколу з такими модифікаціями: клітини-мішені являли собою клітини СНО, стабільно трансфіковані для експресії позаклітинного домену CD22 яванського макака, і кожне антитіло тестували в одній концентрації (~ 1,7 мкг/мл) тому значення EC50 не були розраховані.

Приклад 1: Генетично сконструйовані щури, які експресують антитіла, які містять тільки важкі ланцюги

40 Локус IgH людини і щура був сконструйований і зібраний з декількох частин. Це включало модифікацію та об'єднання генів С-області щура нижче J_H людини, а потім додавання вище області V_{H6} –D-сегменту людини. Два VAC з окремими кластерами генів V_H людини [VAC6 та VAC3] потім спільно вводили за допомогою VAC, що називається Georg, який кодує зібрану й модифіковану область, що включає V_{H6} людини, всі D, всі J_H і модифікований C_{γ2a/1/2b} (ΔC_{H1}) щура.

45 Були отримані трансгенні щури, які несуть штучні локуси імуноглобулінів важкого ланцюга в невпорядкованій конфігурації. IgG2a(ΔC_{H1}), IgG1(ΔC_{H1}), IgG2b(ΔC_{H1}) гени були відсутні в C_{H1} сегменті. Гени константної області IgE, IgA і 3' енхансер були включені в VAC Georg. ЗТ-ПЛР і аналіз сироватки (ІФА) трансгенних щурів виявили продуктивну перебудову локусів трансгенних імуноглобулінів та експресію в сироватці тільки антитіл, що містять тільки важкі ланцюги, різних ізотипів. Трансгенні щури схрещувалися зі щурами з мутованими ендегенними локусами важкого ланцюга і легкого ланцюга, раніше описаними в публікації патенту США 2009/0098134 A1. Аналіз таких тварин продемонстрував інактивацію експресії важкого та легкого ланцюга імуноглобуліну щура і високий рівень експресії антитіл, які містять тільки важкі ланцюги, з варіабельними областями, кодованими генами V, D і J людини. Імунізація трансгенних щурів призводила до отримання сироваткових відповідей з високим титром антиген-специфічних антитіл, які містять тільки важкі ланцюги. Ці трансгенні щури, які експресують антитіла, які містять тільки важкі ланцюги, з областю VDJ людини, були названі UniRats™.

Приклад 2: Імунізація

60 Імунізація рекомбінантним позаклітинним доменом CD22.

Дванадцять тварин UniRat (6 HC27, 6 HC28) були імунізовані рекомбінантним білком CD22 людини. Тварин імунізували відповідно до стандартного протоколу з використанням ад'юванта Titermax/Alhydrogel. Рекомбінантний позаклітинний домен CD22 був придбаний у R&D Systems, розведений стерильним фізіологічним розчином і об'єднаний з ад'ювантом. Імуноген комбінували з ад'ювантами Titermax і Alhydrogel. Перша імунізація (праймінг) імуногеном в Titermax проводилася на лівій і правій ногах. Подальші бустерні імунізації були проведені в присутності Alhydrogel і за три дні до відбору бустів були проведені імуногеном у ФСБ. Сироватку збирали у щурів при останньому заборі крові для визначення сироваткових титрів.

Результати сироваткових титрів

Зведена інформація про сироватковий титр представлена на Фіг. 6. На графіках, зображених на Фіг. 6, кожна лінія представляє окрему тварину. На умовних позначеннях графіків показаний ідентифікаційний номер кожної окремої тварини. Активність зв'язування для серії сироваток з 8-точковим розведенням тестували за допомогою ІФА проти білка huCD22+Fc, huCD22+His-мітка, білка макака резусу CD22+His-мітка і білка-мішені без His-мітки. Серед цієї групи тварин спостерігався діапазон рівнів реактивності сироватки як до білка CD22 людини, так і макака резусу. Також спостерігалася відповідь сироватки на His-мітку білка.

Приклад 3: Зв'язування з CD22-експресуючими клітинними лініями

На Фіг. 4 наведена активність зв'язування мішені антитіл до CD22, які містять тільки важкі ланцюги, описані в цьому документі. У стовпці 1 показаний ідентифікаційний номер (ID) клону антитіла до CD22, яке містить тільки важкі ланцюги. У стовпці 2 показана афінність зв'язування з білком (KD), виміряна в молярності. У стовпці 3 показана константа дисоціації зв'язування з білком (швидкість K-off), виміряна в секундах. У стовпці 4 показано зв'язування з клітинами Daudi, виміряне як кратність у порівнянні з фоновим сигналом MFI. У стовпці 5 показано зв'язування з клітинами CHO, стабільно експресуючими CD22 яванського макака, виміряне як кратність у порівнянні з фоновим сигналом MFI. У стовпці 6 показано зв'язування з клітинами CHO, які не експресують CD22, виміряне як кратність у порівнянні з фоновим сигналом MFI.

Приклад 4: Опосередковане біспецифічними антитілами знищення пухлинних клітин людини шляхом перенаправлення активованих Т-клітин

Три різні CD22-позитивні клітинні лінії пухлини лімфоми Беркітта (Daudi, Raji і Ramos) були помічені барвником і інкубували зі збільшуваними кількостями біспецифічного антитіла в присутності попередньо активованих Т-клітин людини. Біспецифічне антитіло складалося з анти-CD3-зв'язуючого плеча, спареного з анти-CD22 VH-зв'язуючим доменом, яке схематично зображено на Фіг. 5D. Антитіло негативного контролю містило зв'язуючий домен VH, який не зв'язувався з CD22. CD22-негативні клітини K562 не виявляли специфічного лізису (дані не представлені). Дані трьох біспецифічних антитіл, які містять три різні зв'язуючі домени до CD22 на основі тільки важкого ланцюга, спарені з одним і тим самим зв'язуючим доменом до CD3, представлені на Фіг. 5A, порівнювали з негативним контролем і демонстрували опосередковане антитілами знищення CD22-позитивних пухлинних клітин Daudi за допомогою перенаправлення активованих Т-клітин. Дані за двома біспецифічними антитілами, які містять один і той самий анти-CD22-зв'язуючий домен на основі тільки важкого ланцюга, спарений з двома різними анти-CD3-зв'язуючими доменами, представлені на Фіг. 5B, порівнювали з негативним контролем і демонстрували опосередковане антитілами знищення CD22-позитивних пухлинних клітин Raji за допомогою перенаправлення активованих Т-клітин. Дані за двома біспецифічними антитілами, які містять один і той самий анти-CD22-зв'язуючий домен на основі тільки важкого ланцюга, спарений з двома різними анти-CD3-зв'язуючими доменами, представлені на Фіг. 5C, порівнювали з негативним контролем і демонстрували опосередковане антитілами знищення CD22-позитивних пухлинних клітин Ramos за допомогою перенаправлення активованих Т-клітин.

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

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

- <110> ТЕНЕОБІО, ІНК.
 <120> АНТИТІЛА, ЯКІ МІСТЯТЬ ТІЛЬКИ ВАЖКІ ЛАНЦЮГИ, ЩО ЗВ'ЯЗУЮТЬСЯ З CD22
- 5 <130> TNO-0009-WO
 <140> PCT/US2018/067299
 <141> 21.12.2018
 <150> 62/609 759
 <151> 22.12.2017
- 10 <160> 87
 <170> PatentIn версія 3.5
 <210> 1
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 1
- 20 Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
 1 5 10
- <210> 2
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
- 25 <400> 2
 Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
 1 5 10
- <210> 3
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
- 30 <400> 3
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
 1 5 10
- <210> 4
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
- 40 <400> 4
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
 1 5 10
- 45 <210> 5
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
- 50 <220>
- 55 <210> 5
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
- 60 <220>

<221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 5
 Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
 5 1 5

<210> 6
 <211> 10
 <212> Білок
 10 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 6
 15 Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 7
 <211> 10
 20 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 25 <400> 7
 Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 8
 <211> 10
 30 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 35 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 8
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser His Tyr
 1 5 10

<210> 9
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 45 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 9
 Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 10
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 55 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 10
 Gly Gly Ser Ile Asn Asp Asn Ser His Tyr
 60 1 5 10

- <210> 11
 <211> 7
 <212> Білок
 5 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 11
 10 Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr
 1 5
- <210> 12
 <211> 7
 15 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 20 <400> 12
 Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr
 1 5
- <210> 13
 25 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 30 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 13
 Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
 1 5
- 35 <210> 14
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 40 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 14
 Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr
 1 5
- 45 <210> 15
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 50 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 15
 Val Tyr Tyr Thr Gly Ala Thr
 55 1 5
- <210> 16
 <211> 7
 <212> Білок
 60 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 16
 5 Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr
 1 5

<210> 17
 <211> 7
 10 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 15 <400> 17
 Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala
 1 5

<210> 18
 20 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 25 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 18
 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

30 <210> 19
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 35 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 19
 Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

40 <210> 20
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 45 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 20
 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser
 50 1 5 10

<210> 21
 <211> 10
 <212> Білок
 55 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 21
 60 Ala Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser

1 5 10

<210> 22
 <211> 10
 5 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 10 <400> 22
 Lys Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

<210> 23
 15 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 20 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»
 <400> 23
 Ala Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

<210> 24
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 30 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 24
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

50 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 55 115

<210> 25
 <211> 118
 <212> Білок
 60 <213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

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

<400> 25

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

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

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

15 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

25 Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26

30 <211> 118

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

35 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 26

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

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

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

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

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

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

55 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

60

<210> 27
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 5 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 27
 10 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 15 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 20 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 25 85 90 95
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 30 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 28
 <211> 118
 35 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 40 <400> 28
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 45 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 50 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 55 Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 60 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 29
<211> 118
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
<220>
10 <221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 29
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

30 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
35 115

<210> 30
<211> 118
<212> Білок
40 <213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 30

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

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

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

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

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

60 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 5
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 31
 10 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 15 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 31
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 20 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 25 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 30 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 35 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 40 <210> 32
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 45 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 32
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 50 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 55 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

10 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 33
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 33

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

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

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

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

Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 35 65 70 75 80

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

40 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

45 <210> 34
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 34

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

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

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

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

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

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

10 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

15 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 35
 <211> 118
 <212> Білок
 20 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 35

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 35 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

45 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 36
 50 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 55 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 36

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

60 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 5
 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 10
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 15
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 20
 <210> 37
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 25
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 37
 30
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 35
 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 40
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 45 85 90 95
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 50
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 38
 <211> 118
 55
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 60
 <400> 38

1 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 10 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 15 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 20 Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 25 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 30 Leu Val Thr Val Ser Ser
 <210> 39
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 39
 35 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 40 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 45 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 55 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 60 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 <210> 40
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

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

<400> 40

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

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

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

15 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

25 Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41

30 <211> 118

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

35 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 41

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

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

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

45 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

55 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

60

<210> 42
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 5 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 42
 10 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 15 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 20 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 25 85 90 95
 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 30 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 43
 <211> 118
 35 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 40 <400> 43
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 45 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 50 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 55 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 60 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 44
<211> 118
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
<220>

10 <221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 44
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

30 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
35 115

<210> 45
<211> 118
<212> Білок
40 <213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 45

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

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

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

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

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

60 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 5
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 46
 10 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 15 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 46
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 20 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 25 Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 30 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 35 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 40 <210> 47
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 45 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 47
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 50 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 55 Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

10 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 48
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 48

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

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

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg His Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

30 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 35 65 70 75 80

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

40 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

45 <210> 49
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 49

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

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

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

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

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

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

10 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

15 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 50
 <211> 118
 <212> Білок
 20 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 50

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 35 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

45 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 51
 50 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 55 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 51

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

60 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 5
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 10
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 15
 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 20
 <210> 52
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 25
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 52
 30
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 35
 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 40
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 45 85 90 95
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 50
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 53
 <211> 118
 55
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 60
 <400> 53

1 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 10 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 15 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 20 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 25 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 30 Leu Val Thr Val Ser Ser
 <210> 54
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 54
 35 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 40 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 45 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 55 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 60 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 <210> 55
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

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

<400> 55

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

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

10

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

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

15

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

20

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

Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

25

Thr Val Ser Ser
115

<210> 56

30

<211> 118

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

35

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

<400> 56

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

40

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

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

45

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

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

50

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

55

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

60

<210> 57
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 5 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 57
 10 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 15 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 20 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 25 85 90 95
 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 30 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 58
 <211> 118
 35 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 40 <400> 58
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 45 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 50 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 55 Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 60 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 59
<211> 118
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
<220>

10 <221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 59
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

30 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
35 115

<210> 60
<211> 118
<212> Білок
40 <213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 60

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

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

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

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

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

60 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

5 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 61
 10 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 15 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 61
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

25 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 30 65 70 75 80

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

35 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

40 <210> 62
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 45 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 62
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 50 1 5 10 15

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

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

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

60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

10 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 63
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 20 <400> 63
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 35 65 70 75 80

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

40 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

45 <210> 64
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 50 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 64
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

10 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
15 115

<210> 65
<211> 118
<212> Білок
20 <213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 65

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
35 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

45 Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
50 <211> 118
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
55 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 66

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

60 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 5 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 10 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 15 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 20 <210> 67
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 25 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 67
 30 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser
 20 25 30
 35 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 40 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 45 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 50 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 68
 <211> 118
 55 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 60 <400> 68

1 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 10 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 15 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 20 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 25 Leu Val Thr Val Ser Ser
 <210> 69
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 69
 35 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 40 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 45 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 55 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 60 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 <210> 70
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

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

<400> 70

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

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

10

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

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

15

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

20

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

25

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71

30

<211> 118

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

35

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

<400> 71

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

40

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

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

45

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

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

50

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

55

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

60

<210> 72
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 5 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 72
 10 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 15 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 20 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
 25 85 90 95
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 30 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 73
 <211> 118
 35 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 40 <400> 73
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 45 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 50 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 55 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 60 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 74
<211> 118
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
<220>

10 <221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 74
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

30 Cys Lys Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
35 115

<210> 75
<211> 118
<212> Білок
40 <213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
<400> 75

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

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

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

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

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

60 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 5
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 76
 10 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 15 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 76
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 20 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 25 Trp Ile Gly Ser Val Tyr Tyr Thr Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 30 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 35 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 40 <210> 77
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 45 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 77
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 50 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 55 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Phe Arg His Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

10 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 78
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

20 <400> 78
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Asp Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

30 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

40 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

45 <210> 79
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

50 <400> 79
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

10 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15

<210> 80
 <211> 118
 <212> Білок
 20 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 80

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 35 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

45 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

50 <210> 81
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 55 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 81

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

60 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser

20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 5
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr His Pro Ser
 50 55 60
 10
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 15
 Cys Ala Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 20
 <210> 82
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 25
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 82
 30
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 35
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 40
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 45 85 90 95
 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 50
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 83
 <211> 118
 55
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 60
 <400> 83

1 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 10 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 15 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Ser
 20 Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 25 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 30 Leu Val Thr Val Ser Ser
 <210> 84
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»
 <400> 84
 35 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 40 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asp Asn
 45 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 55 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 60 Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 65 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 70 Leu Val Thr Val Ser Ser
 75 <210> 85
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

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

5

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (2)..(2)
 <223> /замінити="Gly"
 <220>

10

<221> ВАРІАНТ
 <222> (5)..(5)
 <223> /замінити="Thr" або "Ile" або "Asn"
 <220>

15

<221> ВАРІАНТ
 <222> (6)..(6)
 <223> /замінити="Asp"
 <220>

20

<221> ВАРІАНТ
 <222> (7)..(7)
 <223> /замінити="Ser" або "Asn"
 <220>

25

<221> ВАРІАНТ
 <222> (8)..(8)
 <223> /замінити="Gly" або "Ser"
 <220>

30

<221> ВАРІАНТ
 <222> (9)..(9)
 <223> /замінити="His"
 <220>

35

<221> SITE
 <222> (1)..(10)
 <223> /примітка="Варіантні залишки, наведені в послідовності, не є переважними в порівнянні з наведеними у виносках для варіантних позицій"
 <400> 85
 Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
 1 5 10

40

<210> 86
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»

45

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (1)..(1)
 <223> /замінити="Val"

50

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (2)..(2)
 <223> /замінити="His"
 <220>

55

<221> ВАРІАНТ
 <222> (4)..(4)
 <223> /замінити="Thr"
 <220>

60

<221> ВАРІАНТ
 <222> (6)..(6)

<223> /замінити="Val" або "Ser"
 <220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (7)..(7)
 5 <223> /замінити="Ala"
 <220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(7)
 <223> /примітка="Варіантні залишки, наведені в послідовності, не є
 10 переважними в порівнянні з наведеними у виносках
 для варіантних позицій"
 <400> 86
 Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr
 1 5
 15 <210> 87
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 20 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"
 <220>
 25 <221> ВАРІАНТ
 <222> (1)..(1)
 <223> /замінити="Ala" або "Lys"
 <220>
 <221> ВАРІАНТ
 30 <222> (3)..(3)
 <223> /замінити="Glu"
 <220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (7)..(7)
 35 <223> /замінити="Ser"
 <220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(10)
 <223> /примітка="Варіантні залишки, наведені в послідовності, не є
 40 переважними в порівнянні з наведеними у виносках
 для варіантних позицій"
 <400> 87
 Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10
 45

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги та яке зв'язується з CD22, що містить варіабельну область важкого ланцюга, яка містить:
 - 50 (a) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 11 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 18; або
 - (b) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 12 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 19; або
 - 55 (c) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 12 та послідовність CDR3 SEQ ID NO: 20.
2. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги за п. 1, де послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 знаходяться в каркасі VH людини.
3. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги за п. 1, де варіабельна область важкого ланцюга містить послідовність, що має щонайменше 95 % ідентичності SEQ ID NO: 24.

4. Антитіло, яке містить лише важкі ланцюги за п. 3, де варіабельна область важкого ланцюга містить послідовність SEQ ID NO: 24.
5. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги за п. 1, де варіабельна область важкого ланцюга містить послідовність, що має щонайменше 95 % ідентичності SEQ ID NO: 25.
- 5 6. Антитіло, яке містить лише важкі ланцюги за п. 5, де варіабельна область важкого ланцюга містить послідовність SEQ ID NO: 25.
7. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги за п. 1, де варіабельна область важкого ланцюга містить послідовність, що має щонайменше 95 % ідентичності SEQ ID NO: 32.
8. Антитіло, яке містить лише важкі ланцюги за п. 7, де варіабельна область важкого ланцюга
- 10 10. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги за п. 1, містить послідовність константної області важкого ланцюга,
де в послідовності константної області важкого ланцюга відсутня послідовність СН1.
11. Антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги за п. 9, де послідовність константної області важкого ланцюга містить домен СН2 і домен СН3.
- 15 10. Антитіло, яке містить лише важкі ланцюги за п. 1, також містить область Fc людського IgG4.
12. Антитіло, яке містить лише важкі ланцюги за п. 10, де область Fc людського IgG4 є варіантом області Fc людського IgG4.
13. Антитіло, що містить тільки важкі ланцюги за п. 10, де ділянка Fc людського IgG4 є мовчазною ділянкою Fc людського IgG4.
- 20 14. Спосіб лікування В-клітинного розладу, який характеризується експресією CD22, що включає введення суб'єкту із зазначеним розладом антитіла, що містить лише важкі ланцюги, за будь-яким з пп. 1-10.
15. Спосіб за п. 14, де В-клітинний розлад являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ).
- 25 16. Спосіб за п. 14, де В-клітинний розлад являє собою В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз.
17. Спосіб за п. 14, де В-клітинний розлад являє собою фолікулярну лімфому.
18. Спосіб за п. 14, де В-клітинний розлад вибирають із групи, що складається з дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВККЛ), системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту
- 30 (РА) і розсіяного склерозу (РС).
19. Мультиспецифічне антитіло, яке містить перший зв'язувальний домен, що має специфічність зв'язування з CD22, і другий зв'язувальний домен, що має специфічність зв'язування з ефекторною клітиною, де перший зв'язувальний домен містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить:
- 35 (a) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 11 і послідовність CDR3 SEQ ID NO: 18; або
- (b) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 12 і послідовність CDR3 SEQ ID NO: 19; або
- (c) послідовність CDR1 SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 SEQ ID NO: 12 та послідовність
- 40 CDR3 SEQ ID NO: 20.
20. Мультиспецифічне антитіло за п. 19, яке є біспецифічним.
21. Мультиспецифічне антитіло за п. 19, де другий зв'язувальний домен має афінність зв'язування з Т-клітинним антигеном.
22. Мультиспецифічне антитіло п. 19, де другий зв'язувальний домен має афінність зв'язування
- 45 з CD3.
23. Полінуклеотид, який кодує антитіло, що містить лише важкі ланцюги, за будь-яким з пп. 1-10.

SEQ nr CDR1	SEQ nr CDR2	SEQ nr CDR3
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 1)	NYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRLDSSNWRG (SEQ ID NO: 18)
EDLSSGPNY (SEQ ID NO: 2)	NYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRLDSSNWRG (SEQ ID NO: 19)
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 3)	NYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRLDSSNWRG (SEQ ID NO: 20)
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 4)	NYSGAT (SEQ ID NO: 12)	ARDLSSNWRG (SEQ ID NO: 21)
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 5)	NYSGAT (SEQ ID NO: 12)	ARDLSSNWRG (SEQ ID NO: 22)
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 6)	NYSGAT (SEQ ID NO: 12)	ARDLSSNWRG (SEQ ID NO: 23)
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 7)	NYSGAT (SEQ ID NO: 12)	
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 8)		
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 9)		
CDRLSSGPNY (SEQ ID NO: 10)		

Fig. 1

№	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID №
33207	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	28
332101	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENK YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	29
332254	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	30
332260	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNE YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	27
332451	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	28
332470	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	29
332476	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	30
332481	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	31
332504	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNE YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	32
332584	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNE YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	33
332591	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNE YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	34
332681	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	33
332793	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	36
332823	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	37

Фиг. 2

№	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID №
332187	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENK YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	33
332290	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENK YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	39
332245	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	40
332218	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENK YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	41
332460	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	42
332458	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNE YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	43
332508	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	44
332597	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	45
332591	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLENK YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	46
332773	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	47
332771	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	48
332774	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNE YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	49
332802	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNE YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	50
332816	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	51
332823	QLQLQESGPGGLVKPSEILSLICTVSGDSSSSGQYVWGWRIRPPFGKLEWIGRIYVSGATYYNPSLKNR YFISVDTSKNOFSLKLSVYTAADTAAYVYCTREDSSNWRSRGGQGLVTVSS	52

Фиг. 2 (продовження)

Класи-фі- SEQ_ua_FK1_FK4	SEQ_ID- NGR
335232 QLRQRCSGPMLYEPMETLRLRITVSGDNKASRQYVWGWIRQPPGKGLEWRRHYVSGATYYNPSLKNK VTIISVDTSRNOSSLNLSEVYAADYAVVYCTREIDSSNWRSSRGGTLYVSS	83
335263 QLRQLCSGPMLYEPMETLRLRITVSGDNKASRQYVWGWIRQPPGKGLEWRRHYVSGATYYNPSLKNK VTIISVDTSRNOSSLNLSEVYAADYAVVYCTREIDSSNWRSSRGGTLYVSS	84

Фіг. 2 (продовження)

Идентиф- SEQ_ua_CDR1	SEQ_ua_CDR2	SEQ_ua_CDR3
335207 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGVT (SEQ ID NO: 11) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 16)		
335181 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 16)		
335254 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGVT (SEQ ID NO: 11) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335260 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGVT (SEQ ID NO: 11) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335151 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		
335179 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		
335176 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		
335181 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		
335244 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335154 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGVT (SEQ ID NO: 11) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		
335201 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGVT (SEQ ID NO: 11) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 16)		
335261 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335203 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335201 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGVT (SEQ ID NO: 11) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 16)		
335125 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 16)		
335206 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 18)		
335245 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335218 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 18)		
335189 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		
335158 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 18)		
334568 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 3) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		
335307 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335301 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335321 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 2) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335271 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 20)		
335254 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 18)		
335182 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 1) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		
335186 GDMSSGDIYY (SEQ ID NO: 4) IYVSGAT (SEQ ID NO: 12) TRDSSNWRSS (SEQ ID NO: 19)		

Фіг. 3

Ид.экзюп 4	SEQ_на_CDR1	SEQ_на_CDR2	SEQ_на_CDR3
333211	GDMSSSGGVY (SEQ ID NO: 1)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333214	GDMSRGGVY (SEQ ID NO: 1)	IYVYGGI (SEQ ID NO: 15)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333218	GDMSSSGGVY (SEQ ID NO: 3)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333311	GGSPGGVY (SEQ ID NO: 5)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333319	GDMSSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 19)
333381	GGSRSSVY (SEQ ID NO: 6)	IYVSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 19)
333374	GDMSSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333326	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 6)	IYVSGN (SEQ ID NO: 14)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333351	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 21)
333281	GGSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333297	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333273	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGN (SEQ ID NO: 14)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333387	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 19)
333285	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333229	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333171	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 7)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 19)
333119	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333236	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333264	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333282	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333193	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333285	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333150	GDMSRGGVY (SEQ ID NO: 1)	IYVSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 22)
333316	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)
333189	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVYGGI (SEQ ID NO: 15)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333178	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 19)
333250	GDMSRSSHV (SEQ ID NO: 8)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333166	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 19)
333341	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333162	GGSRSSVY (SEQ ID NO: 7)	IYVSGSA (SEQ ID NO: 17)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 22)

Фіг. 3 (продовження)

Ид.экзюп	SEQ_на_CDR1	SEQ_на_CDR2	SEQ_на_CDR3
333171	GDMSRSSVY (SEQ ID NO: 4)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 19)
333332	GDMSRSHVY (SEQ ID NO: 11)	IYVSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 18)
333263	GDMSRSHVY (SEQ ID NO: 10)	IYVYGGI (SEQ ID NO: 15)	TRDSSNWRN (SEQ ID NO: 20)

Фіг. 3 (продовження)

ИД каталога	KD (M)	Kdis (1/с)	мг/мг сухого остатка (Dust)	СНО _{pyCB22}	СНО _{pyOFFFig}
335101	2.60E-09	2.80E-08	811.0	298.0	5.2
335258	2.83E-09	2.85E-08	753.0	190.0	5.1
335260	3.17E-09	2.20E-08	725.0	183.0	5.1
335307	3.28E-09	2.84E-08	776.0	260.0	5.3
335134	3.77E-09	3.21E-08	864.0	222.0	5.3
335136	6.50E-09	3.80E-08	701.0	191.0	5.3
335175	4.62E-09	3.20E-08	888.0	212.0	5.3
335181	9.44E-09	4.83E-08	809.0	234.0	5.4
335244	5.97E-09	4.45E-08	752.0	198.0	5.2
335153	3.41E-09	4.66E-08	833.0	232.0	5.2
335201	3.19E-09	4.07E-08	708.0	190.0	5.5
335284	5.27E-09	5.30E-08	798.0	181.0	5.1
324910	6.42E-09	5.54E-08	690.0	172.0	5.2
335293	7.41E-09	5.57E-08	782.0	179.0	5.3
335283	6.90E-09	6.41E-08	729.0	184.0	5.3
335185	8.13E-09	6.37E-08	758.0	220.0	5.5
324917	8.44E-09	6.58E-08	709.0	173.0	5.2
335286	7.53E-09	6.80E-08	715.0	189.0	5.3
335245	7.44E-09	7.02E-08	742.0	192.0	5.4
335218	8.91E-09	7.05E-08	713.0	204.0	5.1
335160	8.54E-09	7.24E-08	750.0	218.0	5.2
335188	4.23E-08	8.03E-08	883.0	193.0	5.3
324908	1.79E-08	8.28E-08	670.0	152.0	5.2
335302	1.03E-08	1.02E-07	717.0	176.0	5.0
335304	1.20E-08	1.28E-07	730.0	166.0	5.0
335323	1.41E-08	1.30E-07	720.0	160.0	5.3
335271	2.19E-08	1.53E-07	751.0	147.0	5.2
335234	1.24E-08	1.37E-07	734.0	164.0	5.2
335182	2.24E-08	1.58E-07	740.0	152.0	5.1

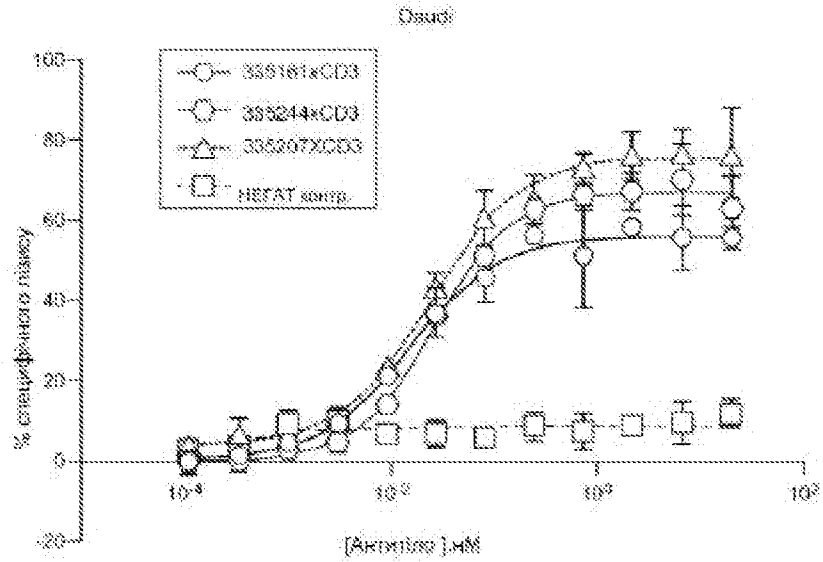
Фиг. 4

ИД каталога	KD (M)	Kdis (1/с)	мг/мг сухого остатка (Dust)	СНО _{pyCB22}	СНО _{pyOFFFig}
335156	1.76E-08	1.72E-07	602.0	53.4	5.2
335213	1.96E-08	2.01E-07	607.0	160.0	5.2
335224	2.74E-08	2.07E-07	689.0	173.0	5.4
335110	6.25E-08	2.28E-07	725.0	159.0	5.2
335211	2.68E-09	2.77E-07	654.0	11.7	5.1
335159	1.61E-08	3.28E-07	532.0	61.7	5.4
335188	5.59E-08	4.12E-07	653.0	113.0	5.3
335274	2.36E-08	4.30E-07	814.0	26.0	5.1
335235	2.57E-08	4.37E-07	224.0	12.0	5.2
335333	2.24E-08	4.37E-07	372.0	23.2	5.0
335282	3.69E-08	4.57E-07	612.0	42.4	5.2
335297	2.88E-08	4.80E-07	107.0	12.3	5.2
335272	4.22E-08	4.87E-07	389.0	23.1	5.2
335187	1.28E-07	5.11E-07	631.0	66.2	6.0
335295	3.14E-08	5.21E-07	891.0	45.8	5.1
335250	4.82E-08	5.31E-07	322.0	18.4	5.4
335173	3.08E-08	5.43E-07	693.0	26.7	5.5
335219	4.06E-08	5.60E-07	590.0	26.2	5.2
335246	2.73E-08	5.82E-07	438.0	18.0	5.3
335266	3.89E-08	5.79E-07	611.0	29.2	5.1
335280	5.61E-08	5.83E-07	652.0	34.0	5.3
335195	1.58E-07	5.99E-07	620.0	33.0	5.4
335289	1.14E-07	6.07E-07	620.0	64.7	5.1
335150	1.41E-08	6.08E-07	36.3	8.8	5.2
335116	2.35E-08	6.62E-07	305.0	9.6	5.1
335189	3.69E-08	6.97E-07	410.0	28.6	5.3
335179	1.48E-07	8.01E-07	89.8	10.5	5.2
335230	7.53E-08	8.92E-07	47.1	7.8	5.1
335166	2.38E-08	9.17E-07	422.0	35.5	5.2
335212	7.97E-08	9.30E-07	136.0	11.4	5.2
335182	9.98E-08	9.41E-07	23.3	9.1	5.2

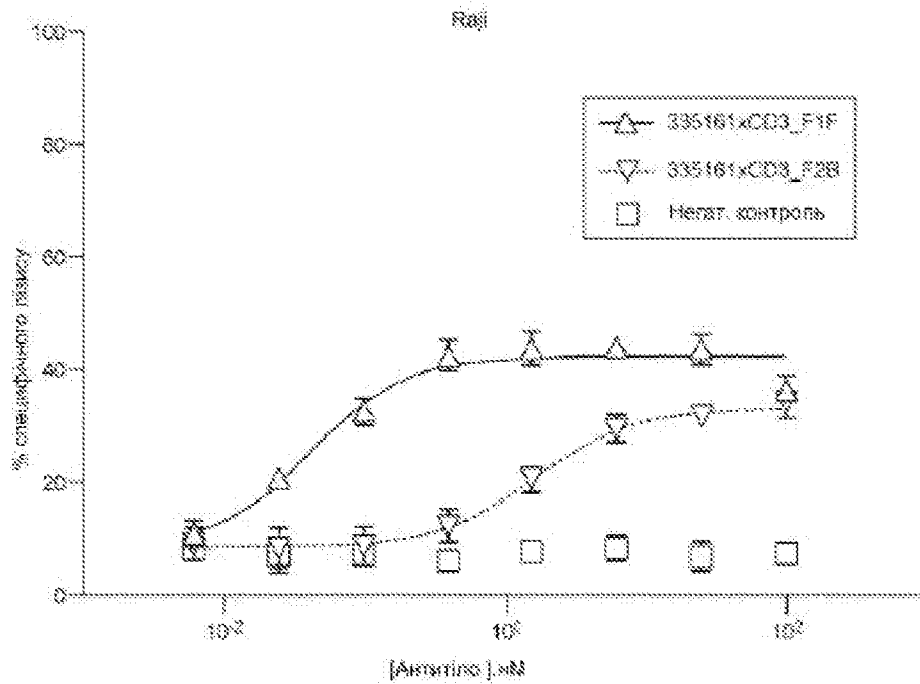
Фиг. 4 (продовження)

III класу	KD (M)	K _d (1/c)	з'єднання з клітиною Daudi	CHO екCD22	CHO екOFFIg
335171	8.45E-08	1.24E-02	471.0	79.0	5.4
335232	2.46E-08	1.87E-02	288.0	42.5	3.3
335261	2.58E-08	3.85E-02	30.0	8.2	5.2

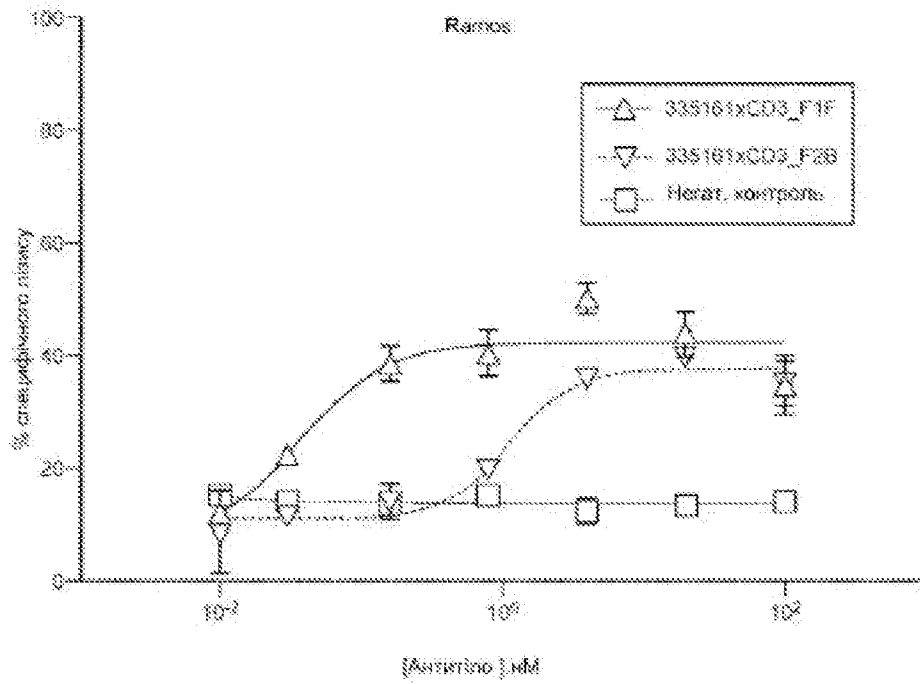
Фіг. 4 (продовження)



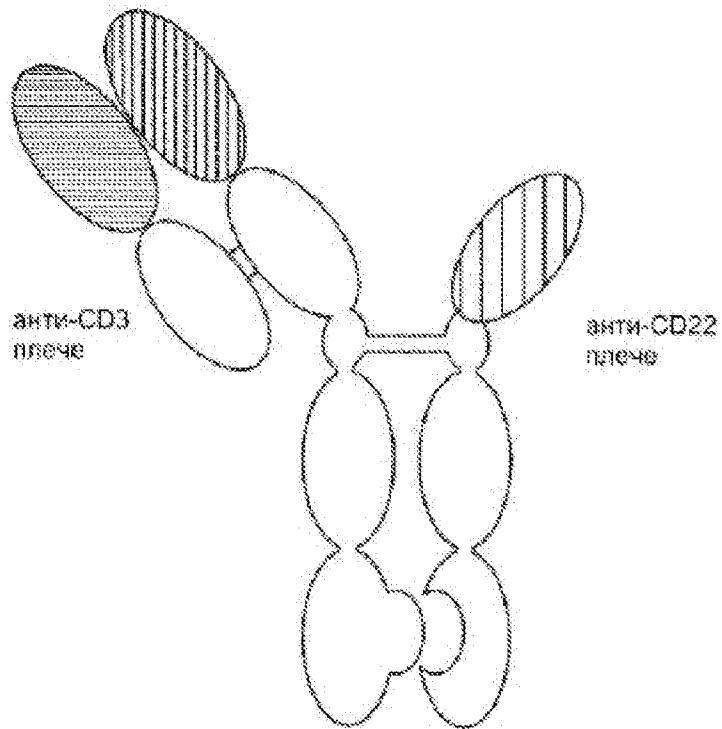
Фіг. 5A



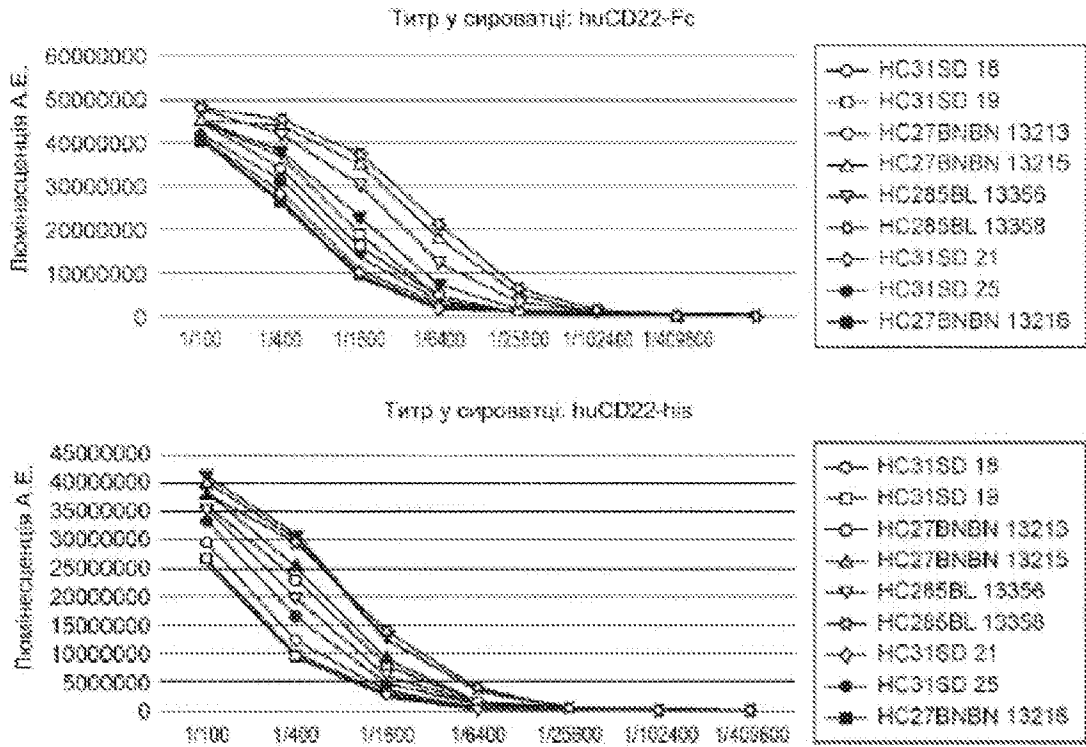
Фіг. 5B



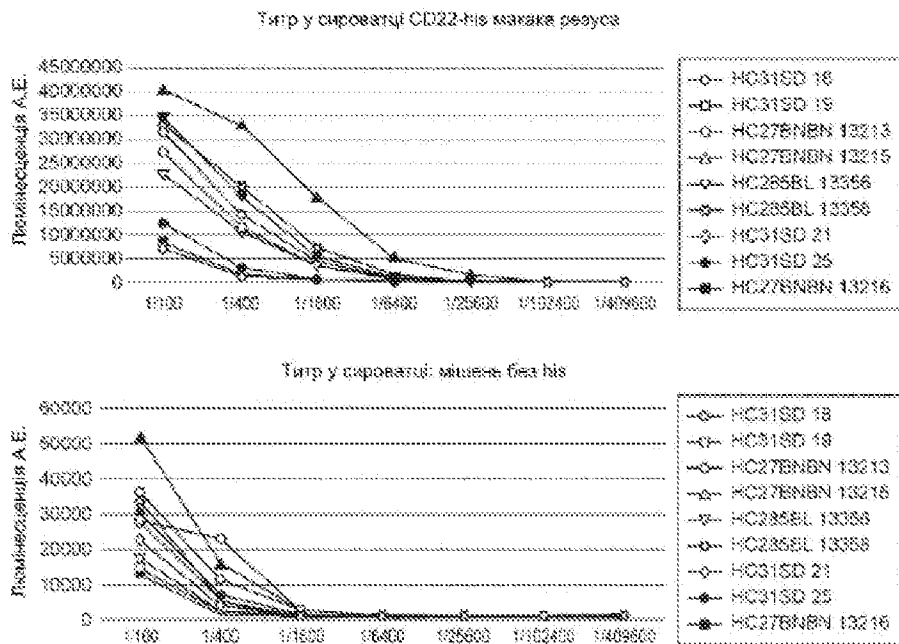
Фіг. 5С



Фіг. 5D



Фіг. 6



Фіг. 6 (продовження)