УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126278** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2018 03341**

(22) Дата подання заявки: **21.09.2016**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **15.09.2022**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/221,190**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.09.2015**

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

(41) Публікація відомостей про заявку: **10.07.2018, Бюл.№ 13**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **14.09.2022, Бюл.№ 37**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2016/052942, 21.09.2016**

(72) Винахідник(и):
Тан Філіп (US),
Бланкеншип Джон В. (US)

(73) Володілець (володільці):
АПТЕВО РІСЬОРЧ ЕНД ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛЛС,
2401 Fourth Ave., Suite 1050 Seattle, Washington 98121, United States of America (US)

(74) Представник:
Кістерський Тимофій Арсенійович, реєстр. №457

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2012162067 A2, 29.11.2012
WO 2011090762 A1, 28.07.2011

(54) ПОЛІПЕПТИДИ, ЯКІ ЗВ'ЯЗУЮТЬ CD3

(57) Реферат:

Винахід стосується поліпептиду, що специфічно зв'язується з CD3, який може мати щонайменше один гуманізований CD3-зв'язуючий домен. Такі молекули застосовні для лікування раку. Білкова молекула, яка зв'язується з CD3, може мати другий зв'язуючий домен, який зв'язується з іншою мішенню. В одному варіанті реалізації мультиспецифічні молекули зв'язують як клітини, що експресують пухлинний антиген, так і субодиницю CD3 комплексу Т-клітинного рецептора на Т-клітинах, щоб індукувати мішень-залежну цитотоксичність, активацію та проліферацію Т-клітин. У винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, які містять молекули CD3-зв'язуючого поліпептиду, молекули нуклеїнової кислоти, які кодують ці поліпептиди, а також способи створення цих молекул.

UA 126278 C2

Дана заявка заявляє пріоритет і перевагу попередньої заявки на патент США № 62/221190, поданої 21 вересня 2015 р. Зміст цієї заявки у повному об'ємі включений у цей документ за допомогою посилання.

ОПИС ТЕКСТОВОГО ФАЙЛУ, ПОДАНОГО В ЕЛЕКТРОННІЙ ФОРМІ

Зміст текстового файлу, поданого в електронній формі, у повному об'ємі включений у цей документ за допомогою посилання: Копія Переліку послідовностей у форматі, що прочитується комп'ютером (назва файлу: APVO_052_01WO_SeqList_ST25.txt, дата запису: 21 вересня 2016 р., розмір файлу складає 544 кілобайт).

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до молекул, що специфічно зв'язуються з CD3, які можуть мати щонайменше один гуманізований CD3-зв'язуючий домен. Білковий терапевтичний засіб, який зв'язує CD3, може являти собою білковий терапевтичний засіб або мультиспецифічний білковий терапевтичний засіб. Мультиспецифічний білковий терапевтичний засіб може зв'язувати субодиниці як пухлинного антигена, так і CD3 комплексу Т-клітинного рецептора на Т-клітинах, щоб індукувати мішень-залежну цитотоксичність, активацію та проліферацію Т-клітин.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВИНАХОДУ

Націлювання анти-CD3 антитіл на комплекс Т-клітинного рецептора (ТКР) на людських Т-клітинах було запропоновано для лікування аутоімунного захворювання та споріднених порушень, наприклад, для лікування відторгнення органного алотрансплантата. Окрім моноспецифічних терапевтичних засобів, націлених на CD3, мультиспецифічні поліпептиди, які вибірково зв'язуються як з Т-клітинами, так і з пухлинними клітинами, можуть забезпечувати механізм для перенаправлення Т-клітинної цитотоксичності на пухлинні клітини. Такі мультиспецифічні поліпептиди можуть бути корисними для лікування раку.

Клінічне застосування деяких анти-CD3 антитіл було ускладнене серйозними побічними явищами. Наприклад, OKT3, мишаче моноклональне антитіло, специфічне щодо людського CD3, індукувало проліферацію Т-клітин і вироблення цитокінів in vitro та призводило до масштабного вивільнення цитокінів *in vivo* (Hirsch et al. (1989) J. Immunol 142: 737-43). Вивільнення цитокінів (що також називається «цитокіновим штормом») у свою чергу призводило до «грипоподібного» синдрому, який характеризується лихоманкою, ознобом, головними болями, нудотою, блювотою, діареєю, дихальною недостатністю, септичним менінгітом і гіпотензією (Chatenoud (2003) Nature Reviews 3:123-132).

Існує потреба у CD3-зв'язуючих молекулах, які мають поліпшену термостабільність із сприятливим профілем щодо можливості виробництва та зниженими несприятливими явищами.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Цей винахід включає CD3-зв'язуючі домени та поліпептиди, які мають сприятливий профіль можливості виробництва. Описані у цьому документі поліпептиди, що містять CD3-зв'язуючі домени, можуть бути термічно стабільними. У деяких випадках поліпептид має поліпшену термостабільність у порівнянні з іншим CD3-зв'язуючим поліпептидом. Описані у цьому документі CD3-зв'язуючі домени та поліпептиди можуть характеризуватися зниженими побічними явищами (наприклад, можуть призводити до вивільнення низьких рівнів цитокінів у разі введення суб'єкту).

У певних варіантах реалізації цей винахід відноситься до CD3-зв'язуючого домену, який специфічно зв'язується з людським CD3 і містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну; при цьому варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка (a) щонайменше на близько 93 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:88; або (b) щонайменше на близько 94 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:89; і при цьому варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на близько 82 % ідентична, щонайменше на близько 85 % ідентична, щонайменше на близько 87 % ідентична, щонайменше на близько 90 % ідентична, щонайменше на близько 92 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:86. CD3-зв'язуючий домен може містити амінокислотну послідовність, яка щонайменше на близько 87 % ідентична, щонайменше на близько 90 % ідентична, щонайменше на близько 92 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 %

ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:83 або SEQ ID NO:84. CD3-зв'язуючий домен може містити SEQ ID NO:83 або SEQ ID NO:84.

В одному варіанті реалізації CD3-зв'язуючий домен містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, яка містить амінокислотну послідовність LCDR1 згідно SEQ ID NO:94, амінокислотну послідовність LCDR2 згідно SEQ ID NO:95 і амінокислотну послідовність LCDR3 згідно SEQ ID NO:96, і варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, яка містить амінокислотну послідовність HCDR1 згідно SEQ ID NO:91, амінокислотну послідовність HCDR2 згідно SEQ ID NO:92 і амінокислотну послідовність HCDR3 згідно SEQ ID NO:93. В іншому варіанті реалізації CD3-зв'язуючий домен містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, яка містить амінокислотну послідовність LCDR1 згідно SEQ ID NO:202, амінокислотну послідовність LCDR2 згідно SEQ ID NO:203 і амінокислотну послідовність LCDR3 згідно SEQ ID NO:204, і варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, яка містить амінокислотну послідовність HCDR1 згідно SEQ ID NO:199, амінокислотну послідовність HCDR2 згідно SEQ ID NO:200 і амінокислотну послідовність HCDR3 згідно SEQ ID NO:201.

У певних аспектах CD3-зв'язуючий домен може містити варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, які містять каркасні області, і щонайменше одна з варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну може бути гуманізованою. В одному варіанті реалізації варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить каркасні області на основі амінокислотної послідовності людської зародкової лінії IGKV3D-20*1. В іншому варіанті реалізації варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить каркасні області на основі амінокислотної послідовності людської зародкової лінії IGHV1-69*02.

У деяких варіантах реалізації амінокислотний залишок у позиції 52 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену являє собою аргінін і/або амінокислотний залишок у позиції 53 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену являє собою триптофан. Амінокислотний залишок у позиції 27 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену може являти собою тирозин. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий домен містить одне або більше з наступного: (a) амінокислотний залишок у позиції 9 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну являє собою пролін; (b) амінокислотний залишок у позиції 53 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну являє собою ізолейцин; і (c) амінокислотний залишок у позиції 21 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну являє собою метіонін. Амінокислотний залишок у позиції 87 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену може являти собою тирозин. Амінокислотний залишок у позиції 86 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену може являти собою аспарагінову кислоту. В одному варіанті реалізації амінокислотний залишок у позиції 86 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену являє собою аспарагінову кислоту, а амінокислотний залишок у позиції 87 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену являє собою тирозин.

Цей винахід також включає CD3-зв'язуючий домен, який являє собою одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv). У деяких аспектах scFv може містити лінкер між варіабельною областю важкого ланцюга та варіабельною областю легкого ланцюга. В одному варіанті реалізації лінкер між варіабельною областю важкого ланцюга та варіабельною областю легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148). У деяких варіантах реалізації варіабельна область важкого ланцюга scFv є аміно-кінцевою щодо варіабельної області легкого ланцюга scFv. У деяких варіантах реалізації варіабельна область легкого ланцюга scFv є аміно-кінцевою щодо варіабельної області важкого ланцюга scFv.

Цей винахід включає CD3-зв'язуючий домен, який має термостабільність, підвищену щонайменше на 10 % у порівнянні з термостабільністю CD3-зв'язуючого домену, який містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87. Середня точка термопереходу (Tm) CD3-зв'язуючого домену може бути підвищена щонайменше на близько 3 °C, щонайменше на близько 4 °C, щонайменше на близько 5 °C або щонайменше на близько 6 °C і до близько 20 °C у порівнянні з Tm CD3-зв'язуючого домену, який містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить

SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87. Середня точка термопереходу CD3-зв'язуючого домену може складати щонайменше близько 54 °C, щонайменше близько 55 °C, щонайменше близько 56 °C або щонайменше близько 57°C і до близько 72 °C. Термостабільність або середню точку термопереходу CD3-зв'язуючого домену можна визначити за допомогою диференціальної скануючої калориметрії або диференціальної скануючої флуориметрії.

Описаний у цьому документі CD3-зв'язуючий домен може характеризуватися стабільністю при зберіганні, підвищеною щонайменше на близько 5 %, щонайменше на близько 10 %, щонайменше на близько 20 %, щонайменше на близько 30 %, щонайменше на близько 40 %, щонайменше на близько 50 %, щонайменше на близько 60 %, щонайменше на близько 70 %, щонайменше на близько 80 %, щонайменше на близько 90 % і до близько 100 % у порівнянні із стабільністю при зберіганні CD3-зв'язуючого домену, який містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87. Стабільність при зберіганні можна визначити після зберігання CD3-зв'язуючого домену у ФСБ за близько 25°C. В одному варіанті реалізації CD3-зв'язуючий домен стабільний при зберіганні у ФСБ за близько 25°C протягом щонайменше близько 6 діб, щонайменше близько 10 діб або щонайменше близько 13 діб і до близько 90 діб.

У деяких аспектах описаний у цьому документі CD3-зв'язуючий домен має рівень високомолекулярних агрегатів, що утворюються під час рекомбінантної експресії, який щонайменше на близько 5 %, щонайменше на близько 10 %, щонайменше на близько 20 % знижений, щонайменше близько 30 % знижений і до близько 50 % знижений у порівнянні з рівнем високомолекулярних агрегатів, що утворюються під час рекомбінантної експресії, CD3-зв'язуючого домену, який містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87.

Цей винахід також відноситься до CD3-зв'язуючого домену, який зв'язується з людським CD3 з EC50, що становить близько 10 нМ або менше. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий домен згідно з винаходом також може специфічно зв'язуватися з CD3 яванського макака. Наприклад, CD3-зв'язуючий домен може зв'язуватися з CD3 яванського макака з EC50, що становить близько 30 нМ або менше.

Цей винахід включає CD3-зв'язуючий домен, який специфічно зв'язується з людським CD3 і містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, причому (a) варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність LCDR1 згідно SEQ ID NO:94, амінокислотну послідовність LCDR2 згідно SEQ ID NO:95 і амінокислотну послідовність LCDR3 згідно SEQ ID NO:96, а варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність HCDR1 згідно SEQ ID NO:91, амінокислотну послідовність HCDR2 згідно SEQ ID NO:92 і амінокислотну послідовність HCDR3 згідно SEQ ID NO:93; або (b) варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність LCDR1 згідно SEQ ID NO:202, амінокислотну послідовність LCDR2 згідно SEQ ID NO:203 і амінокислотну послідовність LCDR3 згідно SEQ ID NO:204, а варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність HCDR1 згідно SEQ ID NO:199, амінокислотну послідовність HCDR2 згідно SEQ ID NO:200 і амінокислотну послідовність HCDR3 згідно SEQ ID NO:201; і при цьому CD3-зв'язуючий домен має одну або більше властивостей, описаних у цьому документі. Наприклад, (i) середня точка термопереходу CD3-зв'язуючого домену (або білка, що містить CD3-зв'язуючий домен) складає щонайменше близько 54°C, щонайменше близько 55°C, щонайменше близько 56°C або щонайменше близько 57°C і до близько 72°C; (ii) CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить CD3-зв'язуючий домен) стабільний при зберіганні у ФСБ за близько 25°C протягом щонайменше близько 6 діб, щонайменше близько 10 діб або щонайменше близько 13 діб і до близько 90 діб; (iii) CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить CD3-зв'язуючий домен) зв'язується з людським CD3 з EC50, яка складає близько 10 нМ або менше; і (iv) CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить CD3-зв'язуючий домен) зв'язується з CD3 яванського макака з EC50, яка складає близько 30 нМ або менше.

Цей винахід також відноситься до CD3-зв'язуючого поліпептиду, який містить будь-якій з описаних у цьому документі CD3-зв'язуючих доменів. У деяких варіаціях CD3-зв'язуючий поліпептид може містити константну область імуноглобуліну. Ця константна область імуноглобуліну може містити домени імуноглобуліну CH2 і CH3 з IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD. У деяких варіантах реалізації константна область імуноглобуліну містить CH2-домен людського IgG1, який містить заміни L234A, L235A, G237A і K322A, відповідно до системи нумерації EU. У певних варіантах реалізації константна область імуноглобуліну містить CH2-домен людського IgG1, який містить одну або більше замін L234A, L235A, G237A і K322A,

відповідно до системи нумерації EU. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид у разі зв'язування з білком CD3 на Т-клітині не індукує або індукує мінімальне визначене вивільнення цитокінів з зазначеної Т-клітини. У певних аспектах CD3-зв'язуючий білок або поліпептид демонструє знижене вивільнення цитокінів у пацієнта у порівнянні з вивільненням цитокінів у разі введення пацієнту анти-CD3 антитіла OKT3. У деяких випадках CD3-зв'язуючий поліпептид може індукувати активацію Т-клітин або проліферацію Т-клітин.

У певних аспектах CD3-зв'язуючий поліпептид додатково містить другий зв'язуючий домен. Другий зв'язуючий домен може являти собою одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv). У деяких варіантах реалізації другий зв'язуючий домен зв'язується або взаємодіє з пухлинним антигеном (наприклад, PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, глікопротеїновим антигеном A33 (gpA33) або CEA).

Цей винахід додатково включає CD3-зв'язуючий поліпептид, який містить: (i) CD3-зв'язуючий домен і (ii) другий зв'язуючий домен. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид містить, у порядку від аміно-кінця до карбокси-кінця або у порядку від карбокси-кінця до аміно-кінця, (i) CD3-зв'язуючий домен, (ii) шарнірну область і (iii) константну область імуноглобуліну. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид містить, у порядку від аміно-кінця до карбокси-кінця, (i) другий зв'язуючий домен, (ii) шарнірну область, (iii) константну область імуноглобуліну, (iv) карбокси-кінцевий лінкер і (v) CD3-зв'язуючий домен. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид містить, у порядку від карбокси-кінця до аміно-кінця, (i) другий зв'язуючий домен, (ii) шарнірну область, (iii) константну область імуноглобуліну, (iv) аміно-кінцевий лінкер і (v) CD3-зв'язуючий домен. У певних варіаціях перший і/або другий зв'язуючий домен являє собою scFv. Необмежуючі приклади карбокси-кінцевих й аміно-кінцевих лінкерів включають гнучкі лінкери, гліцин-серинові (наприклад (Gly_4Ser)) повтори, і лінкери, отримані з (i) стовбурової області лектину типу II C або (ii) шарнірної області імуноглобуліну. У певних аспектах карбокси-кінцевий лінкер (або аміно-кінцевий лінкер) містить або складається з SEQ ID NO:196. У деяких аспектах цей винахід відноситься до CD3-зв'язуючого поліпептиду (наприклад, мультиспецифічного), в якому (i) CD3-зв'язуючий домен містить (a) варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, що містить LCDR1, LCDR2 і LCDR3, і (b) варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, що містить HCDR1, HCDR2 і HCDR3; а (ii) другий зв'язуючий домен містить (a) варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, що містить LCDR1, LCDR2 і LCDR3, і (b) варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, що містить HCDR1, HCDR2 і HCDR3.

Цей винахід включає CD3-зв'язуючий поліпептид, який індукує перенаправлену Т-клітинну цитотоксичність (ПТКЦ). Наприклад, CD3-зв'язуючий поліпептид може індукувати ПТКЦ з EC50, що становить близько 30 пМ або менше. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид не демонструє або демонструє мінімальну активність антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) і/або активність комплементзалежної цитотоксичності (КЗЦ). У певних аспектах нульову активність АЗКЦ і/або КЗЦ отримують за допомогою мутацій у шарнірній області та константній області Ig (наприклад, Fc).

CD3-зв'язуючий поліпептид може додатково містити домен гетеродимеризації імуноглобуліну. У деяких варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить домен CH1 імуноглобуліну або домен CL імуноглобуліну. У деяких аспектах CD3-зв'язуючий поліпептид являє собою гетеродимерний CD3-зв'язуючий білок, який містить (i) перший поліпептидний ланцюг, що містить, у порядку від аміно-кінця до карбокси-кінця або від карбокси-кінця до аміно-кінця, (a) CD3-зв'язуючий домен, який специфічно зв'язує людський CD3, (b) першу шарнірну область, (c) першу константну область імуноглобуліну та (d) перший домен гетеродимеризації імуноглобуліну; і (ii) другий поліпептидний ланцюг, що містить, у порядку від аміно-кінця до карбокси-кінця або від карбокси-кінця до аміно-кінця, (a') другу шарнірну область, (b') другу константну область імуноглобуліну і (c') другий домен гетеродимеризації імуноглобуліну, який відрізняється від першого домену гетеродимеризації імуноглобуліну першого одноланцюгового поліпептиду, причому перший і другий домени гетеродимеризації імуноглобуліну зв'язуються один з іншим з утворенням гетеродимера. В одному варіанті реалізації перший домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить домен CH1 імуноглобуліну, а другий домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить домен CL імуноглобуліну або перший домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить домен CL імуноглобуліну, а другий домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить домен CH1 імуноглобуліну. Щонайменше одна з першої та другої константних областей імуноглобуліну можуть містити домени імуноглобуліну CH2 і CH3 з IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD або будь-якої їх комбінації; домен імуноглобуліну CH3 з IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM або будь-якої їх комбінації; або домени імуноглобуліну CH3 і CH4 з IgE, IgM або їх комбінації. У деяких аспектах другий

поліпептидний ланцюг гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка може додатково містити другий зв'язуючий домен. У певних варіантах реалізації другий зв'язуючий домен може бути аміно-кінцевим або карбокси-кінцевим щодо другої шарнірної області.

У деяких варіаціях CD3-зв'язуючий поліпептид може являти собою біспецифічну одноланцюгову молекулу антитіла, що містить CD3-зв'язуючий домен і другий зв'язуючий домен, причому зв'язуючі домени розташовані у порядку VH CD3-VL CD3-другий зв'язуючий домен VH-другий зв'язуючий домен VL, або VL CD3-VH CD3-другий зв'язуючий домен VH-другий зв'язуючий домен VL, або другий зв'язуючий домен VH-другий зв'язуючий домен VL-VH CD3-VL CD3, або другий зв'язуючий домен VH-другий зв'язуючий домен VL-VL CD3-VH CD3.

Цей винахід також відноситься до виділеної молекули нуклеїнової кислоти, яка кодує CD3-зв'язуючий домен або CD3-зв'язуючий поліпептид, описаний у цьому документі, або частину зазначеного CD3-зв'язуючого домену або поліпептиду. У деяких аспектах цей винахід включає експресійний вектор, який містить сегмент нуклеїнової кислоти, що кодує CD3-зв'язуючий домен або CD3-зв'язуючий поліпептид, описаний у цьому документі, причому сегмент нуклеїнової кислоти функціонально зв'язаний з регуляторними послідовностями, придатними для експресії сегменту нуклеїнової кислоти у клітині-хазяїні. У цей винахід включено рекомбінантну клітину-хазяїна, яка містить експресійний вектор.

Цей винахід включає експресійний вектор, який містить першу та другу експресійні одиниці, причому перша та друга експресійні одиниці відповідно містять перший та другий сегменти нуклеїнової кислоти, які кодують перший та другий поліпептидні ланцюги гетеродимерного CD3-зв'язуючого поліпептиду, і при цьому перший та другий сегменти нуклеїнової кислоти функціонально зв'язані з регуляторними послідовностями, придатними для експресії сегменту нуклеїнової кислоти у клітині-хазяїні. Частиною цього винаходу є рекомбінантна клітина-хазяїн, яка містить експресійний вектор, що містить першу та другу експресійні одиниці.

Цей винахід додатково відноситься до способу отримання CD3-зв'язуючого поліпептиду, який включає: культивування рекомбінантної клітини-хазяїна, яка містить описаний у цьому документі експресійний вектор, в умовах, у яких відбувається експресія сегменту нуклеїнової кислоти і, таким чином, отримання CD3-зв'язуючого поліпептиду. У деяких варіантах реалізації спосіб отримання гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка включає: культивування рекомбінантної клітини-хазяїна, яка містить першу та другу експресійні одиниці, причому перша та друга експресійні одиниці відповідно містять перший та другий сегменти нуклеїнової кислоти, що кодують перший та другий поліпептидні ланцюги гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка, при цьому перший та другий сегменти нуклеїнової кислоти функціонально зв'язані з регуляторними послідовностями, придатними для експресії сегментів нуклеїнової кислоти у клітині-хазяїні, і при цьому зазначене культивування відбувається в умовах, в яких відбувається експресія першого та другого сегментів нуклеїнової кислоти, а кодовані поліпептидні ланцюги отримують у вигляді гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка. Ці способи можуть додатково включати виділення CD3-зв'язуючого поліпептиду або гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка.

Цей винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить описаний у цьому документі CD3-зв'язуючий поліпептид і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або допоміжну речовину. Цей винахід також відноситься до способу індукції перенаправленої Т-клітинної цитотоксичності (ПТКЦ) проти клітин, що експресують пухлиноасоційований антиген, який включає: приведення зазначеної клітини, що експресує пухлиноасоційований антиген, у контакт з CD3-зв'язуючим поліпептидом, причому зазначене приведення у контакт відбувається в умовах, в яких індукується ПТКЦ проти клітини, що експресує пухлиноасоційований антиген. Один аспект винаходу включає спосіб інгібування росту пухлини у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості CD3-зв'язуючого поліпептиду або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі. Цей винахід включає спосіб лікування раку або аутоімунного порушення у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості CD3-зв'язуючого поліпептиду або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі. Необмежуючі приклади раку, який можна лікувати за допомогою способів і CD3-зв'язуючих поліпептидів, описаних у цьому документі, включають рак простати, колоректальний рак, нирково-клітинну карциному, рак сечового міхура, рак слинової залози, рак підшлункової залози, рак яєчника, недрібноклітинний рак легені, рак молочної залози (наприклад, тричі негативний рак молочної залози), меланому, рак надниркової залози, мантійноклітинну лімфому, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, неходжкінську лімфому, гострий мієлоцитарний лейкоз (ГМЛ), В-лімфоїдний лейкоз, бластне новоутворення з плазмацитоїдних дендритних клітин (БНПДК) і лейкоз ворсистих клітин.

Цей винахід включає CD3-зв'язуючий домен, який специфічно зв'язується з людським CD3 і містить SEQ ID NO: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 або 60.

Цей винахід також відноситься до CD3-зв'язуючого білка, який являє собою димер з двох ідентичних поліпептидів, причому кожен поліпептид являє собою будь-який з описаних у цьому документі CD3-зв'язуючих поліпептидів.

Ці та інші варіанти реалізації і/або інші аспекти винаходу стануть очевидні після вивчення наведеного нижче детального опису винаходу та доданих графічних матеріалів.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Фіг. 1 (верхня панель) є графіком, що показує результати визначення методом проточної цитометрії зв'язування конструкцій CD3-зв'язуючого домену з Т-клітинами Jurkat. На осі у показана середня інтенсивність флуоресценції (СІФ) зв'язаних молекул на живих клітинах. Концентрація (нМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену показана на осі х. У таблиці (нижня панель) наведені значення EC_{50}, отримані за даними графіку.

Фіг. 2 (верхня панель) є графіком, що показує результати визначення методом проточної цитометрії зв'язування конструкцій CD3-зв'язуючого домену з субклоном лінії Т-клітин Jurkat з більш високими рівнями експресії CD3. На осі у показана середня інтенсивність флуоресценції (СІФ) зв'язаних молекул на живих клітинах. Концентрація (нМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену показана на осі х. У таблиці (нижня панель) наведені значення EC_{50}, отримані за даними графіку.

Фіг. 3 є графіком, що показує результати досліджень методом диференціальної скануючою флуориметрії, які проводилися для конструкцій CD3-зв'язуючого домену. На фігурі також наведено значення середньої точки термопереходу (Tm), отримані за даними графіку.

Фіг. 4 є графіком, що показує результати визначення методом проточної цитометрії зв'язування конструкцій CD3-зв'язуючого домену з субклоном лінії Т-клітин Jurkat з більш високими рівнями експресії CD3. На осі у показана середня інтенсивність флуоресценції (СІФ) зв'язаних молекул на живих клітинах. Концентрація (нМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену показана на осі х.

Фіг. 5 є графіком, що показує результати визначення методом проточної цитометрії зв'язування конструкцій CD3-зв'язуючого домену з субклоном лінії Т-клітин Jurkat з більш високими рівнями експресії CD3. На осі у показана середня інтенсивність флуоресценції (СІФ) зв'язаних молекул на живих клітинах. Концентрація (нМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену показана на осі х.

Фіг. 6 (верхня панель) є графіком, що показує результати визначення методом аналізу вивільнення хрому-51 ефективності біспецифічних анти-PSMA і анти-CD3 конструкцій щодо індукції мішень-залежної Т-клітинної цитотоксичності людськими МКПК за 4 години проти клітин С4-2В. На осі у показаний відсоток специфічного лізису у порівнянні з контрольним загальним лізисом. Концентрація (пМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену показана на осі х. У таблиці (нижня панель) наведені значення EC_{50}, отримані за даними графіку.

Фіг. 7А і Фіг. 7В є графіком, що показує результати визначення методом проточної цитометрії зв'язування конструкцій CD3-зв'язуючого домену з Т-клітинами яванського макака. На кожному графіку на осі у показана середня інтенсивність флуоресценції (СІФ) зв'язаних молекул на живих клітинах. Концентрація (нМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену показана на кожному графіку на осі х.

Фіг. 8А і Фіг. 8В є графіком, що показує результати визначення методом аналізу вивільнення хрому-51 ефективності конструкцій CD3-зв'язуючого домену щодо індукції мішень-залежної Т-клітинної цитотоксичності МКПК яванського макака за 4 години проти клітин С4-2В. На кожному графіку на осі у показаний відсоток специфічного лізису у порівнянні з контрольним загальним лізисом. Концентрація (пМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену показана на кожному графіку на осі х.

Фіг. 9 є графіком, що показує результати визначення методом проточної цитометрії зв'язування біспецифічних анти-CD37 і анти-CD3 конструкцій з Т-клітинами яванського макака. На осі у показана середня інтенсивність флуоресценції (СІФ) зв'язаних молекул на живих клітинах. Концентрація (нМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену показана на осі х. TSC394 DY відноситься до конструкції TSC394, що містить заміни E86D і F87Y.

Фіг. 10 (верхня панель) є графіком, що показує результати визначення методом аналізу вивільнення хрому-51 ефективності біспецифічних анти-CD37 і анти-CD3 конструкцій щодо індукції мішень-залежної Т-клітинної цитотоксичності МКПК яванського макака за 4 години проти клітин Ramos. На кожному графіку на осі у показаний відсоток специфічного лізису у порівнянні з контрольним загальним лізисом. Концентрація (пМ) конструкцій CD3-зв'язуючого домену

показана на кожному графіку на осі x. У таблиці (нижня панель) наведені значення EC_{50}, отримані за даними графіку. TSC394 DY відноситься до конструкції TSC394, що містить заміни E86D і F87Y.

Фіг. 11 є графіком, що показує результати визначення стабільності при зберіганні конструкцій CD3-зв'язуючого домену за 25ºC впродовж кількості діб, зазначеної на осі x. CAS105 є контрольною конструкцією, що містить CD3-зв'язуючий домен DRA222.

Фіг. 12 є графіком, що показує результати визначення сироваткової стабільності у людській сироватці для анти-ROR1 x анти-CD3 біспецифічних молекул впродовж кількості діб, зазначеної на осі x.

На Фіг. 13 показано вирівнювання амінокислотних послідовностей DRA222 scFv (SEQ ID NO:85), TSC455 scFv (SEQ ID NO:83) і TSC456 scFv (SEQ ID NO:84). Послідовності цих конструкцій також наведено у Таблиці 14.

Фіг. 14 є графіком, що показує результати визначення сироваткової концентрації анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічних зв'язуючих молекул у мишей BALB/c у вигляді функції від часу. Результати виражені у вигляді середньої сироваткової концентрації (мкг/мл) у динаміці за часом для кожної з груп обробки. Кожна точка показує середнє значення (+ стандартне відхилення) для окремих тварин.

Фіг. 15 є таблицею, в якій показано порівняння фармакокінетичних параметрів анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічних зв'язуючих молекул у мишей BALB/c.

Фіг. 16 є графіком, що показує результати визначення сироваткової концентрації анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічних зв'язуючих молекул у мишей NSG у вигляді функції від часу. Результати виражені у вигляді середньої сироваткової концентрації (мкг/мл) у динаміці за часом для кожної з груп обробки.

Фіг. 17A і Фіг. 17B є таблицями, в яких показано порівняння фармакокінетичних параметрів анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічних зв'язуючих молекул у мишей NSG. На Фіг. 17A показані оцінні фармакокінетичні параметри, розраховані з використанням НКА для B/B дозування, з вибірковим узяттям зразків і постійним зважуванням для кожної групи обробки. На Фіг. 17B показані оцінні фармакокінетичні параметри, визначені за допомогою застосування 2-компартментної B/B моделі з 1/Y зважуванням для кожної групи обробки.

Фіг. 18 є графіком, що показує результати аналізу дії анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічних зв'язуючих молекул на ріст ксенографтної пухлини MDA-MB-231.

Фіг. 19 є графіком, що показує результати аналізу дії анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічних зв'язуючих молекул на ріст ксенографтної пухлини Kasumi-2. Результати показані для донора людських Т-клітин #336.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У цьому винаході запропоновані зв'язуючі домени, які специфічно зв'язуються з CD3 (кластер диференціювання 3), і зв'язуючі молекули (наприклад, поліпептиди та білки), які специфічно зв'язуються з CD3. Ці зв'язуючі молекули можуть специфічно зв'язуватися з CD3 і щонайменше з однією іншою мішенню. У деяких варіантах реалізації описана у цьому документі CD3-зв'язуюча молекула має сприятливий профіль можливості виробництва, який характеризується однією або більше властивостями, описаними нижче. У певних варіантах реалізації для конструювання CD3-зв'язуючих молекул з поліпшеними та новими властивостями використовували CDR з анти-CD3 антитіла Cris7. Відповідно, цей винахід відноситься до гуманізованих анти-CD3 зв'язуючих доменів і білків, які мають поліпшені властивості (наприклад, термостабільність, стабільність при зберіганні, сироватковий час напівжиття, знижене утворення високомолекулярних агрегатів) у порівнянні з іншими анти-CD3 зв'язуючими доменами та білками. У деяких аспектах винаходу CD3-зв'язуюча молекула є термостабільною. Наприклад, зазначена молекула може мати поліпшену термостабільність у порівнянні з іншою CD3-зв'язуючою молекулою (наприклад, DRA222). CD3-зв'язуючі молекули можуть характеризуватися високим виходом під час отримання та тривалим сироватковим часом напівжиття та тривалим напівперіодом зберігання. Крім того, описані у цьому документі CD3-зв'язуючі молекули можуть характеризуватися низьким ризиком виникнення небажаних побічних явищ у разі введення суб'єкту. Наприклад, CD3-зв'язуючі молекули можуть призводити до вивільнення низьких рівнів цитокінів.

У даному описі будь-який діапазон концентрацій, діапазон відсоткових значень, діапазон співвідношень або діапазон цілих чисел слід розуміти як такий, що включає значення будь-якого цілого числа у вказаному діапазоні та, коли це доцільно, його дробові значення (такі як одна десята та одна сота цілого числа), якщо не вказане інше. Слід розуміти, що у контексті цього документу форма однини відноситься до «одного або більше» з пронумерованих компонентів, якщо не вказане інше. Застосування альтернативного варіанту (*наприклад*, «або») слід розуміти

як таке, що означає один, обидва або будь-яку комбінацію альтернативних варіантів. У контексті цього документу терміни «включати» та «містити» використовуються як синоніми. Крім того, слід розуміти, що поліпептиди, які містять різні комбінації компонентів (*наприклад*, доменів або областей) і замісників, описаних у цьому документі, розкриті у даній заявці в тому ж ступені, як якби кожен поліпептид було наведено індивідуальним чином. Таким чином, вибір конкретних компонентів окремих поліпептидів входить в об'єм даного винаходу.

Усі документи або частини документів, що цитуються у цьому тексті, включаючи, але не обмежуючись цим, патенти, заявки на патенти, статті, книги та трактати, у повному об'ємі явним чином включено у цей документ за допомогою посилання у будь-яких цілях. У разі, якщо в одному або більше з включених документів або частин документів наведено визначення терміну, яке суперечить визначенню цього терміну у даній заявці, пріоритет має визначення, наведене у цій заявці. При цьому згадування будь-якого посилального матеріалу, статті, публікації, патенту, публікації патенту та заявки на патент, цитованих у цьому документі, не є та не повинне сприйматися як визнання, або будь-яка форма припущення, того, що вони складають дійсний рівень техніки або формують частину загальновідомого рівня техніки у будь-якій країні світу.

У контексті цього документу «зв'язуючий домен» або «зв'язуюча область» відноситься до домену, області, частини або ділянки білка, поліпептиду, олігопептиду або пептиду, або антитіла, або зв'язуючого домену, отриманого з антитіла, які мають здатність специфічно розпізнавати та зв'язувати молекулу-мішень, таку як антиген, ліганд, рецептор, субстрат або інгібітор (*наприклад*, CD3). Приклади зв'язуючих доменів включають одноланцюгові варіабельні області антитіла (*наприклад*, доменні антитіла, sFv, scFv, scFab), ектодомени рецепторів і ліганди (*наприклад*, цитокіни, хемокіни). У певних варіантах реалізації зв'язуючий домен містить або складається з антигензв'язуючої ділянки (*наприклад*, такої, що містить варіабельну послідовність важкого ланцюга та варіабельну послідовність легкого ланцюга або три області, що визначають комплементарність (CDR), легкого ланцюга та три CDR важкого ланцюга з антитіла, розміщені в альтернативних каркасних областях (FR) (*наприклад*, людських FR, які необов'язково містять одну або більше амінокислотних замін). Відомо безліч видів аналізу для визначення зв'язуючих доменів згідно із даним винаходом, які специфічно зв'язують конкретну мішень, включаючи вестерн-блот, ELISA, скринінг бібліотек фагового дисплея та аналіз взаємодії BIACORE®. У контексті цього документу CD3-зв'язуючий поліпептид може мати «перший зв'язуючий домен» і, необов'язково, «другий зв'язуючий домен». У певних варіантах реалізації «перший зв'язуючий домен» являє собою CD3-зв'язуючий домен у форматі антитіла або антитіло-подібного білка або домену. У певних варіантах реалізації, які включають вміст як першого, так і другого зв'язуючих доменів, другий зв'язуючий домен являє собою домен, що зв'язує пухлинний антиген. В інших варіантах реалізації другий зв'язуючий домен являє собою другий CD3-зв'язуючий домен. В інших варіантах реалізації другий зв'язуючий домен являє собою зв'язуючий домен, відмінний від домену, що зв'язує пухлинний антиген.

Зв'язуючий домен або білок «специфічно зв'язує» мішень, якщо він зв'язує мішень з афінністю або $K_{ac.}$ (*тобто* рівноважною константою асоціації конкретної взаємодії зв'язування, вимірюваною в одиницях 1/M), рівною або такою, що перевищує 10^5 M^{-1}, у той же час не демонструючи істотного зв'язування інших компонентів, присутніх у досліджуваному зразку. Зв'язуючі домени можуть бути класифіковані як «високоафінні» зв'язуючі домени та «низькоафінні» зв'язуючі домени. До «високоафінних» зв'язуючих доменів відносяться зв'язуючі домени з $K_{ac.}$, яка складає щонайменше 10^7 M^{-1}, щонайменше 10^8 M^{-1}, щонайменше 10^9 M^{-1}, щонайменше 10^{10} M^{-1}, щонайменше 10^{11} M^{-1}, щонайменше 10^{12} M^{-1} або щонайменше 10^{13} M^{-1}. До «низькоафінних» зв'язуючих доменів відносяться зв'язуючі домени з $K_{ac.}$, яка складає до 10^7 M^{-1}, до 10^6 M^{-1}, до 10^5 M^{-1}. В альтернативному варіанті афінність можна визначити за допомогою рівноважної константи дисоціації ($K_{дис.}$) конкретної взаємодії зв'язування, вимірюваної в одиницях M (*наприклад*, від 10^{-5} M до 10^{-13} M). Афінність поліпептидів, які містять зв'язуючі домени, та одноланцюгових поліпептидів відповідно до даного винаходу можна легко визначити, використовуючи традиційні методи (*дивіться, наприклад*, Scatchard et al. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660; і патенти США № 5283173, 5468614 або еквівалентні посилання).

У цій галузі техніки «CD3» відомий як мультибілковий комплекс з шести ланцюгів (*дивіться, наприклад*, Abbas and Lichtman, 2003; Janeway *et al.*, p. 172 і 178, 1999), які є субодиницями комплексу Т-клітинного рецептора. У ссавців субодиницями CD3 комплексу Т-клітинного рецептора є ланцюг CD3γ, ланцюг CD3δ, два ланцюги CD3ε і гомодимер з ланцюгів CD3ζ. Ланцюги CD3γ, CD3δ і CD3ε є високоспорідненими білками клітинної поверхні з суперсімейства імуноглобулінів, що містять один домен імуноглобуліну. Трансмембранні області ланцюгів CD3γ, CD3δ і CD3ε заряджені негативно, що дозволяє цим ланцюгам зв'язуватися з позитивно

зарядженими ланцюгами Т-клітинних рецепторів. Внутрішньоклітинні хвости кожного з ланцюгів CD3γ, CD3δ і CD3ε містять один консервативний мотив, відомий як імунорецепторний тирозиновий активуючий мотив або ITAM, тоді як кожен ланцюг CD3ζ містить три такі мотиви. Вважається, що ITAM важливі для здатності комплексу ТКР передавати сигнали. CD3, використовувані у даному винаході, можуть походити від різних видів тварин, включаючи людину, мавпу, мишу, щура або інших ссавців.

У контексті цього документу «консервативною заміною» у цій галузі техніки вважається заміна однієї амінокислоти іншою амінокислотою, яка має аналогічні властивості. Приклади консервативних замін добре відомі у цій галузі техніки (*дивіться, наприклад*, WO 97/09433, сторінка 10, опубліковану 13 березня 1997 р.; Lehninger, Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, Inc. NY:NY (1975), pp.71-77; Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY і Cell Press, Cambridge, MA (1990), p. 8). У певних варіантах реалізації консервативна заміна включає заміну лейцину на серин.

У контексті цього документу термін «похідне» відноситься до модифікації одного або більше амінокислотних залишків пептиду хімічними або біологічними способами, із застосуванням або без застосування ферменту, *наприклад*, шляхом глікозилювання, алкілування, ацилування, утворення естеру або утворення аміду.

У контексті цього документу поліпептидна або амінокислотна послідовність, «отримана з» вказаного поліпептиду або білка, відноситься до походження поліпептиду. У певних варіантах реалізації поліпептидна або амінокислотна послідовність, отримана з конкретної послідовності (іноді званої «стартовою» або «батьківською» послідовністю), має амінокислотну послідовність, яка практично ідентична стартовій послідовності або її частині, причому вказана частина складається з щонайменше 10-20 амінокислот, щонайменше 20-30 амінокислот або щонайменше 30-50 амінокислот, або щонайменше 50-150 амінокислот, або яка будь-яким іншим чином ідентифікується фахівцем у цій галузі техніки, як така, що походить від стартової послідовності. Наприклад, зв'язуючий домен може бути отриманий з антитіла, наприклад, Fab, F(ab')2, Fab', scFv, однодоменного антитіла (sdAb) і таке інше.

Поліпептиди, отримані з іншого поліпептиду, можуть містити одну або більше мутацій по відношенню до стартового поліпептиду, *наприклад*, один або більше амінокислотних залишків, заміщених іншим амінокислотним залишком, або містити одну або більше вставок або делецій амінокислотних залишків. Поліпептид може містити амінокислотну послідовність, яка має неприродне походження. Такі варіації обов'язково мають менше 100 % ідентичності або схожості послідовності із стартовим поліпептидом. В одному варіанті реалізації варіант має амінокислотну послідовність, яка має від близько 60 % до менш ніж 100 % ідентичності або схожості амінокислотної послідовності з амінокислотною послідовністю стартового поліпептиду. В іншому варіанті реалізації варіант має амінокислотну послідовність, яка має від близько 75 % до менш ніж 100 %, від близько 80 % до менш ніж 100 %, від близько 85 % до менш ніж 100 %, від близько 90 % до менш ніж 100 %, від близько 95 % до менш ніж 100 % ідентичності або схожості амінокислотної послідовності з амінокислотною послідовністю стартового поліпептиду.

У контексті цього документу, якщо не вказане інше, позиція амінокислотного залишку у варіабельній області молекули імуноглобуліну нумерується відповідно до критерію IMGT (Brochet, X, et al, Nucl. Acids Res. (2008) 36, W503-508), позиція амінокислотного залишку у константній області молекули імуноглобуліну нумерується відповідно до номенклатури EU (Ward *et al.*, 1995 *Therap. Immunol.* 2:77-94). Система нумерації за Kabat (Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. Bethesda, MD: Public Health Service, National Institutes of Health (1991)) є альтернативною системою, використовуваною для позначення позиції амінокислотного залишку у варіабельній області молекули імуноглобуліну.

У контексті цього документу термін «димер» відноситься до біологічної сполуки, яка складається з двох субодиниць, зв'язаних одна з однією за допомогою однієї або більше форм внутрішньомолекулярних сил, включаючи ковалентні зв'язки (*наприклад*, дисульфідні зв'язки) й інші взаємодії (*наприклад*, електростатичні взаємодії, сольові містки, водневе зв'язування та гідрофобні взаємодії), і є стабільною у відповідних умовах (*наприклад*, у фізіологічних умовах, у водному розчині, придатному для експресії, очищення і/або зберігання рекомбінантних білків, або в умовах для неденатуруючого і/або невідновлювального електрофорезу). У контексті цього документу «гетеродимер» або «гетеродимерний білок» відноситься до димера, утвореного двома різними поліпептидами. Гетеродимер не включає антитіло, що утворюється чотирма поліпептидами (*тобто* двома легкими ланцюгами та двома важкими ланцюгами). У контексті цього документу «гомодимер» або «гомодимерний білок» відноситься до димера, утвореного двома ідентичними поліпептидами.

У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид містить, у порядку від аміно-кінця до карбокси-кінця або у порядку від карбокси-кінця до аміно-кінця, (i) другий зв'язуючий домен, (ii) шарнірну область, (iii) константну область імуноглобуліну, (iv) карбокси-кінцевий лінкер (або аміно-кінцевий лінкер) і (v) CD3-зв'язуючий домен. Згідно з цим документом і залежно від контексту «шарнірна область» або «шарнір» відноситься до поліпептидної області між зв'язуючим доменом (наприклад, CD3-зв'язуючим доменом або другим зв'язуючим доменом) і константною областю імуноглобуліну. Згідно з цим документом і залежно від контексту «лінкер» може відноситися до (1) поліпептидної області між областями V_H і V_L у одноланцюговому Fv (scFv) або (2) поліпептидної області між константною областю імуноглобуліну та другим зв'язуючим доменом у CD3-зв'язуючому поліпептиді, який містить два зв'язуючі домени. Поліпептидна область між константною областю імуноглобуліну та CD3-зв'язуючим доменом у CD3-зв'язуючому поліпептиді, який містить два зв'язуючі домени, також може називатися «карбокси-кінцевим лінкером» або «аміно-кінцевим лінкером». Необмежуючі приклади карбокси-кінцевих й аміно-кінцевих лінкерів включають гнучкі лінкери, що містять гліцин-серинові повтори, та лінкери, отримані з (a) міждоменної області трансмембранного білка (*наприклад*, трансмембранного білка типу I); (b) стовбурової області лектину типу II C; або (c) шарнірної області імуноглобуліну. Необмежуючі приклади шарнірних областей і лінкерів наведено у Таблицях 1 і 2. У деяких варіантах реалізації «лінкер» забезпечує спейсерну функцію, сумісну зі взаємодією двох зв'язуючих піддоменів таким чином, що отримуваний у результаті поліпептид зберігає афінність специфічного зв'язування з тією самою молекулою-мішенню, що й антитіло, яке містить такі самі варіабельні області легкого та важкого ланцюга. У певних варіантах реалізації лінкер складається з від п'яти до близько 35 амінокислот, наприклад, від близько 15 до близько 25 амінокислот.

«Шарнірна область імуноглобуліну дикого типу» відноситься до амінокислотних послідовностей верхньої та нижньої шарнірної області природного походження, які розташовані між і сполучають домени CH1 і CH2 (у разі IgG, IgA і IgD) або розташовані між і сполучають домени CH1 і CH3 (у разі IgE і IgM), що знаходяться у важкому ланцюзі антитіла. У певних варіантах реалізації послідовність шарнірної області імуноглобуліну дикого типу є людською і може містити шарнірну область людського IgG.

«Змінена шарнірна область імуноглобуліну дикого типу» або «змінена шарнірна область імуноглобуліну» відноситься до (a) шарнірної області імуноглобуліну дикого типу, яка має до 30 % амінокислотних змін (*наприклад*, до 25 %, 20 %, 15 %, 10 % або 5 % амінокислотних замін або делецій), або (b) частини шарнірної області імуноглобуліну дикого типу, яка має довжину від близько 5 амінокислот (*наприклад*, близько 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 амінокислот) до близько 120 амінокислот (*наприклад*, що має довжину від близько 10 до близько 40 амінокислот або від близько 15 до близько 30 амінокислот, або від близько 15 до близько 20 амінокислот, або від близько 20 до близько 25 амінокислот), що має до близько 30 % амінокислотних змін (*наприклад*, до близько 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % або 1 % амінокислотних замін або делецій або їх комбінацію) і містить основну шарнірну область IgG, описану у US 2013/0129723 і US 2013/0095097.

У контексті цього документу термін «гуманізований» відноситься до процесу, спрямованого на те, щоб зробити антитіло або зв'язуючі білки та поліпептиди імуноглобуліну, отримані від нелюдського виду (*наприклад*, миші або щура), менш імуногенними для людей, але щоб при цьому вони зберігали антигензв'язуючі властивості оригінального антитіла, з використанням методів генетичної інженерії. У деяких варіантах реалізації зв'язуючий (-і) домен (-и) антитіла або зв'язуючих білків і поліпептидів імуноглобуліну (*наприклад*, варіабельні області легкого та важкого ланцюга, Fab, scFv) є гуманізованими. Нелюдські зв'язуючі домени можна гуманізувати, використовуючи методи, відомі як прищеплення CDR (Jones *et al.*, *Nature* 321:522 (1986)), та їх варіанти, включаючи «реконструювання» (Verhoeyen, *et al.*, 1988 *Science* 239:1534-1536; Riechmann, *et al.*, 1988 *Nature* 332:323-337; Tempest, *et al.*, *Bio/Technol* 1991 9:266-271), «гіперхимеризацію» (Queen, *et al.*, 1989 *Proc Natl Acad Sci USA* 86:10029-10033; Co, *et al.*, 1991 *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2869-2873; Co, *et al.*, 1992 *J Immunol* 148:1149-1154) і «венування» (Mark, *et al.*, "Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18 antibodies." In: Metcalf BW, Dalton BJ, eds. Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential. New York: Plenum Press, 1994: 291-312). У випадку отримання з нелюдського джерела, інші області антитіла або зв'язуючих білків і поліпептидів імуноглобуліну, такі як шарнірна область і домени константної області, також можуть бути гуманізованими.

У контексті цього документу «домен димеризації імуноглобуліну» або «домен гетеродимеризації імуноглобуліну» відноситься до домену імуноглобуліну поліпептидного ланцюга, який переважно взаємодіє або зв'язується з відмінним доменом імуноглобуліну

другого поліпептидного ланцюга, причому взаємодія різних доменів гетеродимеризації імуноглобуліну забезпечує істотний вклад або ефективно стимулює гетеродимеризацію першого та другого поліпептидних ланцюгів (*тобто* утворення димера між двома різними поліпептидними ланцюгами, який також називається «гетеродимером»). Взаємодія між доменами гетеродимеризації імуноглобуліну «забезпечує істотний вклад або ефективно стимулює» гетеродимеризацію першого та другого поліпептидних ланцюгів, якщо спостерігається статистично значиме зниження димеризації між першим і другим поліпептидними ланцюгами у відсутності домену гетеродимеризації імуноглобуліну першого поліпептидного ланцюга і/або домену гетеродимеризації імуноглобуліну другого поліпептидного ланцюга. У певних варіантах реалізації, якщо перший та другий поліпептидні ланцюги експресуються разом, щонайменше 60 %, від щонайменше близько 60 % до близько 70 %, від щонайменше близько 70 % до близько 80 %, від щонайменше близько 80 % до близько 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % першого та другого поліпептидних ланцюгів утворюють гетеродимери один з одним. Типові домени гетеродимеризації імуноглобуліну включають CH1-домен імуноглобуліну, CL-домен імуноглобуліну (*наприклад*, ізотипи Cκ і Cλ) або їх похідні, включаючи CH1- і CL-домени та змінені (або мутовані) CH1- і CL-домени імуноглобуліну, як запропоновано у цьому документі.

«Константна область імуноглобуліну» або «константна область» є терміном, який згідно з визначенням у цьому документі відноситься до пептидної або поліпептидної послідовності, яка відповідає або отримана з частини або всього з одного або більше доменів константної області. У певних варіантах реалізації константна область імуноглобуліну відповідає або отримана з частини або всього з одного або більше доменів константної області, але не усіх доменів константної області антитіла, яке слугує джерелом. У певних варіантах реалізації константна область містить домени CH2 і CH3 IgG, наприклад, домени CH2 і CH3 IgG1. У певних варіантах реалізації константна область не містить домен CH1. У певних варіантах реалізації домени константної області, які складають константну область, є людськими. У деяких варіантах реалізації (наприклад, у деяких варіаціях CD3-зв'язуючого білка або поліпептиду) домени константної області злитого білка згідно з цим винаходом не мають або мають мінімальні ефекторні функції антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) й активації комплементу та комплементзалежної цитотоксичності (КЗЦ), зберігаючи при цьому здатність зв'язувати деякі F_C-рецептори (такі як F_CRn, неонатальний Fc-рецептор) і зберігаючи відносно тривалий час напівжиття *in vivo*. В інших варіаціях злитий білок згідно з цим винаходом містить константні домени, які зберігають таку ефекторну функцію однієї або обох з АЗКЦ і КЗЦ. У певних варіантах реалізації зв'язуючий домен згідно з цим винаходом злитий з константною областю людського IgG1, причому константна область IgG1 містить одну або більше з наступних мутованих амінокислот: лейцин у позиції 234 (L234), лейцин у позиції 235 (L235), гліцин у позиції 237 (G237), глутамат у позиції 318 (E318), лізин у позиції 320 (K320), лізин у позиції 322 (K322) або будь-яку їх комбінацію (нумерація відповідно до EU). Наприклад, одна або більше з цих амінокислот можуть бути замінені на аланін. У додатковому варіанті реалізації Fc-домен IgG1 містить кожну з L234, L235, G237, E318, K320 і K322 (відповідно до нумерації EU), мутовану на аланін (*тобто* L234A, L235A, G237A, E318A, K320A і K322A відповідно), і також, необов'язково, мутацію N297A (*тобто* практично усуваючи глікозилювання CH2-домену).

«Fc-область» або «Fc-домен» відноситься до поліпептидної послідовності, що відповідає або отримана з частини вихідного антитіла, яка відповідає за зв'язування з рецепторами антитіла на клітинах і компонентом комплементу C1q. Fc означає «фрагмент, що кристалізується», тобто фрагмент антитіла, який легко утворює білковий кристал. Різні білкові фрагменти, які були спочатку описані за допомогою протеолітичного розщеплювання, можуть визначати загальну структуру білка імуноглобуліну. Згідно з початковим визначенням у літературі, Fc-фрагмент складається з дисульфідно-зв'язаних шарнірних областей важкого ланцюга, доменів CH2 і CH3. Проте нещодавно цей термін був застосований до поодинокого ланцюга, що складається з CH3, CH2 і щонайменше частини шарнірної області, чого достатньо для утворення дисульфідно-зв'язаного димера з другим таким ланцюгом. Огляд структури та функції імуноглобуліну дивіться у Putnam, *The Plasma Proteins*, Vol. V (Academic Press, Inc., 1987), pp. 49-140; і Padlan, *Mol. Immunol.* 31:169-217, 1994. У контексті цього документу термін Fc включає варіанти послідовностей природного походження.

У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий білок містить білковий каркас, у цілому описаний, наприклад, у публікаціях заявок на патент США № 2003/0133939, 2003/0118592 і 2005/0136049. CD3-зв'язуючий білок може містити, у порядку від аміно-кінця до карбокси-кінця, перший зв'язуючий домен, шарнірну область і константну область імуноглобуліну. В інших

варіантах реалізації CD3-зв'язуючий білок містить білковий каркас, у цілому описаний, наприклад, у публікації заявки на патент США № 2009/0148447. CD3-зв'язуючий білок може містити, у порядку від карбокси-кінця до аміно-кінця, константну область імуноглобуліну, шарнірну область і перший зв'язуючий домен.

CD3-зв'язуючі поліпептиди та білки, описані у цьому документі, можуть включати каркас мультиспецифічного зв'язуючого білка. Мультиспецифічні зв'язуючі білки та поліпептиди, в яких використовуються каркаси, описані, наприклад, у публікації заявки згідно PCT № WO 2007/146968, публікації заявки на патент США № 2006/0051844, публікації заявки згідно PCT № WO 2010/040105, публікації заявки згідно PCT № WO 2010/003108, патенті США № 7166707 і патенті США № 8409577, які усі у повному об'ємі включено у цей документ за допомогою посилання. CD3-зв'язуючий білок може містити два зв'язуючі домени (домени можуть бути сконструйовані так, щоб специфічно зв'язувати одну й ту саму або різні мішені), дві шарнірні області та константну область імуноглобуліну. CD3-зв'язуючий білок може бути гомодимерним білком, який містить два ідентичні дисульфідно-зв'язані поліпептиди.

У контексті цього документу «стовбурова область» лектину типу II C відноситься до частини позаклітинного домену лектину типу II C, розташованої між подібним до лектину C-типу доменом (CTLD; *наприклад*, схожим з CTLD рецепторів природних клітин-кілерів) і трансмембранним доменом. Наприклад, у людській молекулі CD94 (номер доступу GenBank № AAC50291.1, PRI 30 листопада, 1995) позаклітинний домен відповідає амінокислотним залишкам 34-179, тоді як CTLD відповідає амінокислотним залишкам 61-176. Відповідно, стовбурова область людської молекули CD94 містить амінокислотні залишки 34-60, які знаходяться між мембраною та CTLD (дивіться Boyington *et al.*, *Immunity* 10:75, 1999; щодо опису інших стовбурових областей *дивіться також* Beavil *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 89:753, 1992; і Figdor *et al.*, *Nature Rev. Immunol.* 2:77, 2002). Ці лектини типу II C також можуть містити від шести до 10 сполучних амінокислот між стовбуровою областю та трансмембранною областю CTLD. В іншому прикладі 233-амінокислотний людський білок NKG2A (номер доступу GenBank № P26715.1, PRI 15 червня, 2010) містить трансмембранний домен у межах амінокислот 71-93 і позаклітинний домен у межах амінокислот 94-233. CTLD складається з амінокислот 119-231, а стовбурова область містить амінокислоти 99-116, які фланкуються з'єднаннями з п'яти та двох амінокислот. Інші лектини типу II C, а також їх позаклітинні ліганд-зв'язуючі домени, міждоменні або стовбурові області та CTLD, відомі у цій галузі техніки (дивіться, наприклад, номери доступу GenBank № NP 001993.2; AAH07037.1, PRI 15 липня, 2006; NP 001773.1, PRI 20 червня, 1010; AAL65234.1, PRI 17 січня, 2002, і CAA04925.1, PRI 14 листопада, 2006, щодо послідовностей людських CD23, CD69, CD72, NKG2A і NKG2D і їх описів відповідно).

У контексті цього документу «міждоменна область» трансмембранного білка (*наприклад*, трансмембранного білка типу I) відноситься до частини позаклітинного домену трансмембранного білка, розташованої між двома сусідніми доменами. Приклади міждоменних областей включають області, що зв'язують сусідні домени Ig представників суперсімейства імуноглобулінів (*наприклад*, шарнірна область імуноглобуліну з IgG, IgA, IgD або IgE; область, що зв'язує домени IgV і IgC2 у CD2; або область, що зв'язує домени IgV і IgC у CD80 або CD86). Іншим прикладом міждоменної області є область, що зв'язує не-Ig домен і домен IgC2 з CD22, Ig-подібний лектин типу I, який зв'язує сіалову кислоту.

Поліпептидна область, «отримана зі» стовбурової області лектину типу II C або «отримана з» міждоменної області трансмембранного білка (*наприклад*, шарнірної області імуноглобуліну), відноситься до від близько п'яти до близько 150-амінокислотної послідовності, від близько 5 до близько 100-амінокислотної послідовності, від близько 5 до близько 50-амінокислотної послідовності, від близько 5 до близько 40-амінокислотної послідовності, від близько 5 до близько 30-амінокислотної послідовності, від близько 5 до близько 25-амінокислотної послідовності, від близько 5 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 10 до близько 25-амінокислотної послідовності, від близько 10 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 8 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 9 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 10 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 11 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 12 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 13 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 14 до близько 20-амінокислотної послідовності, від близько 15 до близько 20-амінокислотної послідовності або близько 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20-амінокислотної послідовності, при цьому вона вся або щонайменше її частина містить (i) послідовність дикого типу стовбурової області або міждоменної області; (ii) фрагмент послідовності дикого типу стовбурової області або міждоменної області; (iii) поліпептид, який

має щонайменше 80 %, 85 %, 90 % або 95 % ідентичності амінокислотної послідовності з будь-яким з (i) або (ii); або (iv) будь-яким з (i) або (ii), в яких одна, дві, три, чотири або п'ять амінокислот мають делецію, вставку або заміну або будь-яку їх комбінацію, наприклад, одна або більше змін є замінами або одна або більше мутацій включають тільки одну делецію. У деяких варіантах реалізації похідне стовбурової області стійкіше до протеолітичного розщеплювання у порівнянні з послідовністю стовбурової області дикого типу, таке як отримані з від близько восьми до близько 20 амінокислот NKG2A, NKG2D, CD23, CD64, CD72 або CD94.

У контексті даного документі «сполучні амінокислоти» або «сполучні амінокислотні залишки» відносяться до одного або більше (*наприклад*, близько 2-10) амінокислотних залишків між двома сусідніми областями або доменами поліпептиду, наприклад, між шарнірною та сусідньою константною областю імуноглобуліну, або між шарнірним і сусіднім зв'язуючим доменом, або між пептидним лінкером і сусіднім варіабельним доменом імуноглобуліну або сусідньою константною областю імуноглобуліну. Сполучні амінокислоти можуть бути результатом конструкції поліпептиду (*наприклад*, амінокислотні залишки, які з'явилися у результаті використання сайту рестрикційного ферменту під час конструювання молекули нуклеїнової кислоти, яка кодує поліпептид).

У контексті цього документу вираз «лінкер між CH3 і CH1 або CL» відноситься до одного або більше (*наприклад*, близько 2-12, близько 2-10, близько 4-10, близько 5-10, близько 6-10, близько 7-10, близько 8-10, близько 9-10, близько 8-12, близько 9-12 або близько 10-12) амінокислотних залишків між С-кінцем домену CH3 (*наприклад*, CH3 дикого типу або мутованого CH3) і N-кінцем домену CH1 або домену CL (*наприклад*, Ck).

У контексті цього документу термін «пацієнт, який потребує лікування» або «суб'єкт, який потребує лікування» відноситься до пацієнта або суб'єкта, схильного до ризику або який страждає від захворювання, порушення або патологічного стану, що піддається лікуванню або зменшенню інтенсивності за допомогою CD3-зв'язуючого білка або поліпептиду або його композиції, запропонованих у цьому документі.

У контексті цього документу термін «фармацевтично прийнятний» відноситься до молекулярних сполук і композицій, які у загальному випадку не викликають алергічних або інших серйозних небажаних реакцій у разі введенні способами, добре відомими у цій галузі техніки. Молекулярні сполуки та композиції, затверджені регуляторним органом федерального уряду або уряду штату або перераховані у Фармакопеї США або інших загальновизнаних фармакопеях для застосування на тваринах і, зокрема, на людях, вважаються «фармацевтично прийнятними».

У контексті цього документу термін «промотор» відноситься до області ДНК, залученої у зв'язування РНК-полімерази для ініціації транскрипції.

У контексті цього документу терміни «нуклеїнова кислота», «молекула нуклеїнової кислоти» або «полінуклеотид» відносяться до дезоксирибонуклеотидів або рибонуклеотидів і їх полімерів у одно- або дволанцюговій формі. У відсутності спеціального обмеження ці терміни включають нуклеїнові кислоти, які містять аналоги природних нуклеотидів, що мають такі самі зв'язуючі властивості, що й стандартна нуклеїнова кислота, і метаболізуються схожим чином з нуклеотидами природного походження. Якщо не вказане інше, конкретна нуклеотидна послідовність, безумовно, також включає консервативно модифіковані варіанти (*наприклад*, заміни виродженими кодонами) і комплементарні послідовності, а також явним чином зазначені послідовності. Зокрема, заміни виродженими кодонами можна здійснити, створюючи послідовності, в яких третя позиція одного або більше вибраних (або всіх) кодонів заміщена залишками зі змішаними основами і/або залишками дезоксиінозину (Batzer *et al.* (1991) *Nucleic Acid Res.* 19:5081; Ohtsuka *et al.* (1985) *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608; Cassol *et al.* (1992); Rossolini *et al.* (1994) *Mol. Cell. Probes* 8:91-98). Термін нуклеїнова кислота взаємозамінно використовується з геном, кДНК і мРНК, що кодується геном. У контексті цього документу мається на увазі, що терміни «нуклеїнова кислота», «молекула нуклеїнової кислоти» або «полінуклеотид» включають молекули ДНК (*наприклад*, кДНК або геномної ДНК), молекули РНК (*наприклад*, мРНК), аналоги ДНК або РНК, створені із застосуванням нуклеотидних аналогів, а також їх похідні, фрагменти та гомологи.

Термін «експресія» відноситься до біосинтезу продукту, що кодується нуклеїновою кислотою. Наприклад, у випадку сегменту нуклеїнової кислоти, який кодує поліпептид, що представляє інтерес, експресія включає транскрипцію сегменту нуклеїнової кислоти у мРНК і трансляцію мРНК у один або більше поліпептидів.

Терміни «експресійна одиниця» та «експресійна касета» взаємозамінно використовуються у цьому документі та означають сегмент нуклеїнової кислоти, який кодує поліпептид, що представляє інтерес, і здатний забезпечувати експресію сегменту нуклеїнової кислоти у клітині-

хазяїні. Експресійна одиниця, як правило, містить промотор транскрипції, відкриту рамку зчитування, яка кодує поліпептид, що представляє інтерес, і термінатор транскрипції, які знаходяться у функціональній конфігурації. Окрім промотора та термінатора транскрипції експресійна одиниця може додатково містити інші сегменти нуклеїнової кислоти, такі як, *наприклад*, енхансер або сигнал поліаденилювання.

У контексті цього документу термін «експресійний вектор» відноситься до молекули нуклеїнової кислоти, лінійної або кільцевої, яка містить одну або більше експресійних одиниць. Окрім однієї або більше експресійних одиниць експресійний вектор також може містити додаткові сегменти нуклеїнової кислоти, такі як, наприклад, одна або більше точок початку реплікації або один або більше селективних маркерів. Експресійні вектори у загальному випадку отримані з плазмідної або вірусної ДНК або ж можуть містити елементи обох.

У контексті цього документу термін «ідентичність послідовності» відноситься до взаємозв'язку між двома або більше полінуклеотидними послідовностями або між двома або більше поліпептидними послідовностями. Якщо позиція в одній послідовності зайнята такою самою нуклеотидною основою або амінокислотним залишком, що й у відповідній позиції порівнюваної послідовності, кажуть, що послідовності є «ідентичними» у цій позиції. Відсоток «ідентичності послідовностей» розраховують шляхом визначення числа позицій, в яких у обох послідовностях знаходиться ідентична нуклеотидна основа або амінокислотний залишок, для отримання числа «ідентичних» позицій. Потім число «ідентичних» позицій ділять на загальне число позицій у вікні порівняння та множать на 100, щоб отримати відсоток «ідентичності послідовностей». Відсоток «ідентичності послідовностей» визначають, порівнюючи дві послідовності, вирівняні оптимальним чином у вікні порівняння. Вікно порівняння для нуклеотидних послідовностей може мати довжину, яка складає, наприклад, щонайменше 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 або 1000 або більше нуклеїнових кислот. Вікно порівняння для поліпептидних послідовностей може мати довжину, яка складає, наприклад, щонайменше 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300 або більше амінокислот. У цілях оптимального вирівнювання послідовностей для порівняння частина полінуклеотидної або поліпептидної послідовності у вікні порівняння може містити додатки або делеції, звані гепами, тоді як стандартна послідовність залишається незмінною. Оптимальним вирівнюванням є вирівнювання, яке навіть за наявності гепів дає найбільше можливе число «ідентичних» позицій між стандартною та порівнюваною послідовностями. Відсоток «ідентичності послідовностей» між двома послідовностями можна визначити, використовуючи версію програми «BLAST 2 Sequences», яка доступна від Національного центру біотехнологічної інформації з 1 вересня 2004 р. і включає програми BLASTN (для порівняння нуклеотидних послідовностей) і BLASTP (для порівняння поліпептидних послідовностей), які ґрунтовані на алгоритмі Karlin and Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(12):5873-5877, 1993). У разі застосування «BLAST 2 Sequences» можна використовувати параметри, які були параметрами за умовчанням на 1 вересня 2004 р., з розміром слова (3), штрафом за відкриття гепу (11), штрафом за продовження гепу (1), штрафом за закриття гепу (50), очікуваним значенням (10) і будь-яким іншим необхідним параметром, включаючи, але не обмежуючись, опцію матриці. Вважається, що дві нуклеотидні або амінокислотні послідовності мають «по суті аналогічну ідентичність послідовностей» або «істотну ідентичність послідовностей», якщо дві послідовності мають щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності послідовностей по відношенню одна до однієї.

У контексті цього документу «поліпептид» або «поліпептидний ланцюг» являє собою однорідне, лінійне та безперервне впорядкування ковалентно зв'язаних амінокислот. Він не включає два поліпептидні ланцюги, зв'язані один з одним нелінійним чином, наприклад, за допомогою міжланцюгового дисульфідного зв'язку (*наприклад*, половина молекули імуноглобуліну, в якій легкий ланцюг зв'язаний з важким ланцюгом дисульфідним зв'язком). Поліпептиди можуть мати або утворювати один або більше внутрішньоланцюгових дисульфідних зв'язків. Щодо описаних у цьому документі поліпептидів посилання на амінокислотні залишки, які відповідають визначеним SEQ ID NO, включає посттрансляційні модифікації таких залишків.

У контексті цього документу вираз «CD3-зв'язуючий білок» може взаємозамінно використовуватися з «CD3-зв'язуючим поліпептидом». Такі молекули специфічно зв'язуються з білком кластера диференціювання 3 (CD3) (*наприклад*, людським CD3).

«Білок» являє собою макромолекулу, яка містить один або більше поліпептидних ланцюгів. Білок також може містити непептидні компоненти, такі як вуглеводні групи. Вуглеводи та інші

непептидні замісники можуть бути додані до білка клітиною, в якій виробляється білок, і варіюються залежно від типу клітини. У цьому документі визначення білків наведене у термінах їх амінокислотних скелетних структур; замісники, такі як вуглеводні групи, у загальному випадку не зазначені, але, незважаючи на це, можуть бути присутніми. Білок може являти собою антитіло або антигензв'язуючий фрагмент антитіла. У деяких варіантах реалізації білок також може являти собою молекулу scFv-Fc-scFv, димер scFv-scFv або діатіло.

Терміни «аміно-кінцевий» і «карбокси-кінцевий» використовуються у цьому документі для позначення позицій у поліпептидах. Там, де контекст це дозволяє, ці терміни використовують щодо конкретної послідовності або частини поліпептиду для позначення близькості або відносного положення. Наприклад, деяка послідовність, розташована у поліпептиді карбокси-термінально до стандартної послідовності, розташована поблизу карбокси-кінця стандартної послідовності, але не обов'язково у карбокси-кінці усього поліпептиду.

«Т-клітинний рецептор» (ТКР) являє собою молекулу, що знаходиться на поверхні Т-клітини, яка, разом з CD3, у загальному випадку відповідає за розпізнавання антигенів, зв'язаних з молекулами головного комплексу гістосумісності (ГКГС). Він складається з дисульфідно-зв'язаного гетеродимера з високоваріабельних α і β ланцюгів у більшості Т-клітин. В інших Т-клітинах експресується альтернативний рецептор, який складається з варіабельних γ і δ ланцюгів. Кожен ланцюг ТКР є представником суперсімейства імуноглобулінів і містить один N-кінцевий варіабельний домен імуноглобуліну, один константний домен імуноглобуліну, трансмембранну область і короткий цитоплазматичний хвіст у С-кінці (*див.* Abbas and Lichtman, *Cellular and Molecular Immunology* (5th Ed.), Editor: Saunders, Philadelphia, 2003; Janeway *et al.*, *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 4th Ed., Current Biology Publications, p. 148, 149 і 172, 1999). Використовувані у даному винаході ТКР можуть бути отримані від різних видів тварин, включаючи людину, мишу, щура або інших ссавців.

У контексті цього документу «комплекс ТКР» відноситься до комплексу, який утворюється шляхом асоціації ланцюгів CD3 з іншими ланцюгами ТКР. Наприклад, комплекс ТКР може складатися з ланцюга CD3γ, ланцюга CD3δ, двох ланцюгів CD3ε, гомодимера з ланцюгів CD3ζ, ланцюга ТКРα і ланцюга ТКРβ. В альтернативному варіанті комплекс ТКР може складатися з ланцюга CD3γ, ланцюга CD3δ, двох ланцюгів CD3ε гомодимера з ланцюгів CD3ζ ланцюга ТРКγ і ланцюга ТРКδ.

У контексті цього документу «компонент комплексу ТКР» відноситься до ланцюга ТКР (*тобто* ТКРα, ТКРβ, ТКРγ або ТКРδ), ланцюга CD3 (*тобто* CD3γ, CD3δ, CD3ε або CD3ζ) або комплексу, утвореного двома або більше ланцюгами ТКР або ланцюгами CD3 (*наприклад*, комплексу ТКРα і ТКРβ, комплексу ТКРγ і ТКРδ, комплексу CD3ε і CD3δ, комплексу CD3γ і CD3ε, або суб-ТКР комплексу ТКРα, ТКРβ, CD3γ, CD3δ і двох ланцюгів CD3ε).

У контексті цього документу «антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність» і «АЗКЦ» відноситься до клітинно-опосередкованого процесу, в якому неспецифічні цитотоксичні клітини, які експресують FcγR (наприклад, моноцити, такі як природні клітини-кілери (NK) і макрофаги), розпізнають зв'язане антитіло (або інший білок, здатний зв'язувати FcγR) на клітині-мішені та згодом призводять до лізису клітини-мішені. У принципі, будь-яку ефекторну клітину з активуючим FcγR можна стимулювати щодо опосередковування АЗКЦ. Основними клітинами щодо опосередковування АЗКЦ є NK-клітини, які експресують тільки FcγRIII, тоді як моноцити, залежно від стану їх активації, локалізації або диференціації, можуть експресувати FcγRI, FcγRII і FcγRIII. Огляд експресії FcγR у гемопоетичних клітинах дивіться, наприклад, у Ravetch et al., 1991, Annu. Rev. Immunol., 9:457-92.

Термін «має АЗКЦ-активність», використовуваний у цьому документі щодо поліпептиду або білка, означає, що поліпептид або білок (наприклад, такий, що містить шарнірну область імуноглобуліну та константну область імуноглобуліну, яка містить домени CH2 і CH3, наприклад, отримані з IgG (наприклад, IgG1)) здатний опосередковувати антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ) за допомогою зв'язування з цитолітичним Fc-рецептором (наприклад, FcγRIII) на цитолітичній імунній ефекторній клітині, що експресує Fc-рецептор (наприклад, NK-клітині).

У контексті цього документу «комплементзалежна цитотоксичність» і «КЗЦ» відноситься до процесу, в якому компоненти у нормальній сироватці («комплемент») разом з антитілом або іншим C1q-комплемент-зв'язуючим білком, зв'язаним з клітиною-мішенню, демонструють лізис клітини-мішені, яка експресує антиген-мішень. Комплемент складається з групи сироваткових білків, які діють спільно та у певній послідовності під час виконання своєї функції.

У контексті цього документу терміни «класичний шлях комплементу» та «класична система комплементу» є синонімами та відносяться до конкретного шляху активації комплементу. Для ініціації класичного шляху потрібні комплекси антиген-антитіло, і він включає активацію, у

певному порядку, дев'яти основних білкових компонентів, що позначають від C1 до C9. Продуктом декількох етапів процесу активації є фермент, який каталізує наступний етап. Цей каскад забезпечує ампліфікацію та активацію великих кількостей комплементу за допомогою відносно невеликого початкового сигналу.

Термін «має КЗЦ-активність», використовуваний у цьому документі щодо поліпептиду або білка, означає, що поліпептид або білок (наприклад, такий, що містить шарнірну область імуноглобуліну та константну область імуноглобуліну, яка містить домени CH2 і CH3, наприклад, отримані з IgG (наприклад, IgG1)) здатний опосередковувати комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ) за допомогою зв'язування білка комплементу C1q та активації класичної системи комплементу.

У контексті цього документу «перенаправлена Т-клітинна цитотоксичність» і «ПТКЦ» відноситься до опосередкованого Т-клітинами процесу, в якому цитотоксична Т-клітина притягується до клітини-мішені за допомогою мультиспецифічного білка, який здатний специфічно зв'язувати як цитотоксичну Т-клітину, так і клітину-мішень, і при цьому виникає мішень-залежна Т-клітинна відповідь проти клітини-мішені. Описані у цьому документі поліпептиди та білки, що містять CD3-зв'язуючі домени, і пухлинні антигензв'язуючі домени здатні до ПТКЦ.

У контексті цього документу терміни «лікування» або «зменшення інтенсивності» відносяться до терапевтичного лікування або до профілактичного/превентивного лікування. Лікування є терапевтичним, якщо відбувається поліпшення щонайменше одного симптому захворювання у індивіда, що проходить лікування, або лікування може уповільнити погіршення прогресуючого захворювання у індивіда або запобігти появі додаткових пов'язаних з основним захворювань.

У контексті цього документу термін «терапевтично ефективна кількість (або доза)» або «ефективна кількість (або доза)» конкретної зв'язуючої молекули або сполуки відноситься до кількості сполуки, достатньої для зниження інтенсивності одного або більше симптомів захворювання, лікування якого проводять, статистично значимим чином або статистично значимого поліпшення органної функції. Коли йдеться про індивідуальний активний інгредієнт, що вводиться один, терапевтично ефективна доза відноситься до одного цього інгредієнта. Коли йдеться про комбінацію, терапевтично ефективна доза відноситься до комбінованих кількостей активних інгредієнтів, які призводять до терапевтичної дії у разі введення послідовно або одночасно (в одній композиції або паралельно у різних композиціях).

У контексті цього документу терміни «трансформація», «трансфекція» та «трансдукція» відносяться до перенесення нуклеїнової кислоти (тобто нуклеотидного полімеру) у клітину. У контексті цього документу термін «генетична трансформація» відноситься до перенесення та включення ДНК, зокрема рекомбінантної ДНК, у клітину. Перенесена нуклеїнова кислота може бути внесена у клітину за допомогою експресійного вектора.

У контексті цього документу термін «варіант» або «варіанти» відноситься до нуклеїнової кислоти або поліпептиду, які відрізняються від стандартної нуклеїнової кислоти або поліпептиду, але зберігають їх важливі властивості. У загальному випадку варіанти є дуже схожими та у багатьох областях ідентичними зі стандартною нуклеїновою кислотою або поліпептидом. Наприклад, варіант може демонструвати щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 80 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 %, щонайменше близько 96 %, щонайменше близько 97 %, щонайменше близько 98 % або щонайменше близько 99 % ідентичності послідовності у порівнянні з активною частиною повнорозмірної стандартної нуклеїнової кислоти або поліпептиду.

Терміни «варіабельна область легкого ланцюга» (що також називається «варіабельним доменом легкого ланцюга» або «VL» або V_L) і «варіабельна область важкого ланцюга» (що також називається «варіабельним доменом важкого ланцюга» або «VH» або V_H) відносяться до варіабельної зв'язуючої області з легкого та важкого ланцюга антитіла відповідно. Варіабельні зв'язуючі області складаються з дискретних, добре визначених підобластей, відомих як «області, що визначають комплементарність» (CDR) і «каркасні області» (FR), у загальному випадку розташованих у порядку FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 від аміно-кінця до карбокси-кінця. В одному варіанті реалізації FR гуманізовані. Термін «CL» відноситься до «константної області легкого ланцюга імуноглобуліну» або «константної області легкого ланцюга», тобто константної області з легкого ланцюга антитіла. Термін «CH» відноситься до «константної області важкого ланцюга імуноглобуліну» або «константної області важкого ланцюга», який додатково ділиться, залежно від ізотипу антитіла, на домени CH1, CH2 і CH3 (IgA, IgD, IgG) або CH1, CH2, CH3 і CH4 (IgE, IgM). «Fab» (антигензв'язуючий фрагмент) є частиною антитіла, яка зв'язується з антигенами та містить варіабельну область і CH1-домен

важкого ланцюга, зв'язані з легким ланцюгом за допомогою міжланцюгового дисульфідного зв'язку.

У даному винаході описано зв'язуючі домени, які специфічно зв'язують CD3 (наприклад, людський CD3), а також поліпептиди та білки, які містять ці зв'язуючі домени. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючі білки та поліпептиди містять другий зв'язуючий домен, який може зв'язуватися з пухлинним антигеном (наприклад, PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, глікопротеїновим антигеном A33 (gpA33) або CEA). Поліпептиди та білки, що містять зв'язуючі домени згідно з цим винаходом, можуть додатково містити константні області імуноглобуліну, лінкерні пептиди, шарнірні області, домени димеризації/гетеродимеризації імуноглобуліну, сполучні амінокислоти, мітки та *таке інше*. Ці компоненти розкритих поліпептидів і білків детальніше описані нижче.

Крім того, CD3-зв'язуючі білки та поліпептиди, описані у цьому документі, можуть знаходитися у формі антитіла або злитого білка у будь-якому з безлічі різних форматів (*наприклад*, злитий білок може знаходитися у формі CD3-зв'язуючої біспецифічної або мультиспецифічної молекули). Необмежуючі приклади біспецифічних молекул включають молекулу scFv-Fc-scFv. Деякі біспецифічні молекули, як правило, містять або складаються з scFv протипухлинного антигена, зв'язаного з анти-CD3 scFv, і, як правило, не містять інші послідовності, такі як константна область імуноглобуліну. В інших варіантах реалізації CD3-зв'язуючий білок являє собою діатіло.

CD3-зв'язуючий білок відповідно до даного винаходу у загальному випадку містить щонайменше один CD3-зв'язуючий поліпептидний ланцюг, що містить (a) CD3-зв'язуючий домен, наведений у цьому документі. У певних варіаціях CD3-зв'язуючий поліпептид додатково містить (b) шарнірну область, розташовану карбокси-термінально до CD3-зв'язуючого домену, і (c) константну область імуноглобуліну. У додаткових варіаціях ROR1-зв'язуючий поліпептид додатково містить (d) карбокси-кінцевий лінкер, розташований карбокси-термінально до константної області імуноглобуліну, і (e) другий зв'язуючий домен, розташований карбокси-термінально до карбокси-кінцевого лінкера.

В інших варіаціях CD3-зв'язуючий поліпептид містить (b) шарнірну область, розташовану аміно-термінально до CD3-зв'язуючого домену, і (c) підобласть імуноглобуліну, розташовану аміно-термінально до шарнірної області. В інших варіаціях CD3-зв'язуючий поліпептид містить (b) шарнірну область, розташовану карбокси-термінально до CD3-зв'язуючого домену, і (c) підобласть імуноглобуліну, розташовану карбокси-термінально до шарнірної області.

У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючі поліпептиди здатні до гомодимеризації, як правило, шляхом дисульфідного зв'язування, за допомогою константної області і/або шарнірної області імуноглобуліну (*наприклад*, за допомогою константної області імуноглобуліну, яка містить домени CH2 і CH3 IgG і шарнірну область IgG). Таким чином, у певних варіантах реалізації даного винаходу два ідентичних одноланцюгових CD3-зв'язуючих поліпептида гомодимеризуються з утворенням димерного CD3-зв'язуючого білка.

В інших варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид містить домен гетеродимеризації, здатний до гетеродимеризації з відмінним доменом гетеродимеризації у другому, неідентичному поліпептидному ланцюзі. У певних варіаціях другий поліпептидний ланцюг для гетеродимеризації містить другий зв'язуючий домен. Відповідно, у певних варіантах реалізації даного винаходу два неідентичні поліпептидні ланцюги, один з яких містить CD3-зв'язуючий домен, а другий необов'язково містить другий зв'язуючий домен, димеризуються з утворенням гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка. Приклади типів гетеродимерів включають описані у US 2013/0095097 і US 2013/0129723.

У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий домен, білок або поліпептид кон'югований з лікарською або токсичною сполукою.

CD3-зв'язуючі поліпептиди, білки та різні їх компоненти, використовувані у даному винаході, додатково описано нижче.

Як вказано вище, цей винахід відноситься до зв'язуючих доменів, які специфічно зв'язують CD3 (наприклад, людський CD3). CD3-зв'язуючий домен може містити амінокислотні послідовності, наведені у Таблиці 14. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид або білок містить сигнальну послідовність. Цей винахід також включає CD3-зв'язуючі домени та білки, які містять або кодовані будь-якою з послідовностей, наведених у Таблиці 14, за винятком сигнальних послідовностей, які є частиною цих послідовностей. CD3-зв'язуючі домени та поліпептиди, їх внутрішні позначення та їх послідовності узагальнено у Таблиці 15. У деяких випадках CD3-зв'язуючі домени згідно з винаходом містять амінокислотні заміни. Наприклад, TSC370 має амінокислотну послідовність TSC342, у якій залишок гліцину у позиції 27 відповідно до системи нумерації IMGT заміщено тирозином.

У певних варіантах реалізації цей винахід відноситься до CD3-зв'язуючого домену, який специфічно зв'язується з людським CD3 і містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну; при цьому варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка (a) щонайменше на близько 93 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:88; або (b) щонайменше на близько 94 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:89; і при цьому варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на близько 82 % ідентична, щонайменше на близько 85 % ідентична, щонайменше на близько 87 % ідентична, щонайменше на близько 90 % ідентична, щонайменше на близько 92 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:86. CD3-зв'язуючий домен може містити амінокислотну послідовність, яка щонайменше на близько 87 % ідентична, щонайменше на близько 90 % ідентична, щонайменше на близько 92 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:83 або SEQ ID NO:84. CD3-зв'язуючий домен може містити або складатися з SEQ ID NO:83 або SEQ ID NO:84. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на близько 87 % ідентична, щонайменше на близько 90 % ідентична, щонайменше на близько 92 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична, щонайменше на близько 99 % ідентична або на 100 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 або 60.

У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий домен може містити варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, яка містить амінокислотну послідовність LCDR1, яка відрізняється від SEQ ID NO:94 щонайменше однією амінокислотною заміною, амінокислотну послідовність LCDR2, яка відрізняється від SEQ ID NO:95 щонайменше однією амінокислотною заміною, і амінокислотну послідовність LCDR3, яка відрізняється від SEQ ID NO:96 щонайменше однією амінокислотною заміною, і варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, яка містить амінокислотну послідовність HCDR1, яка відрізняється від SEQ ID NO:91 щонайменше однією амінокислотною заміною, амінокислотну послідовність HCDR2, яка відрізняється від SEQ ID NO:92 щонайменше однією амінокислотною заміною, і амінокислотну послідовність HCDR3, яка відрізняється від SEQ ID NO:93 щонайменше однією амінокислотною заміною. В інших варіантах реалізації CD3-зв'язуючий домен може містити варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, яка містить амінокислотну послідовність LCDR1, яка відрізняється від SEQ ID NO:202 щонайменше однією амінокислотною заміною, амінокислотну послідовність LCDR2, яка відрізняється від SEQ ID NO:203 щонайменше однією амінокислотною заміною, і амінокислотну послідовність LCDR3, яка відрізняється від SEQ ID NO:204 щонайменше однією амінокислотною заміною, і варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, яка містить амінокислотну послідовність HCDR1, яка відрізняється від SEQ ID NO:199 щонайменше однією амінокислотною заміною, амінокислотну послідовність HCDR2, яка відрізняється від SEQ ID NO:200 щонайменше однією амінокислотною заміною, і амінокислотну послідовність HCDR3, яка відрізняється від SEQ ID NO:201 щонайменше однією амінокислотною заміною. Амінокислотна послідовність CDR CD3-зв'язуючого домену може відрізнятися від зазначеної послідовності щонайменше однією амінокислотною заміною. Щонайменше одна амінокислотна заміна може бути консервативною або неконсервативною амінокислотною заміною. У деяких варіантах реалізації LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 і/або HCDR3 відрізняються від вищеперелічених послідовностей CDR на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислот. У певних варіантах реалізації CDR згідно з даним винаходом містить приблизно одну або більше (*наприклад*, приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) вставок, приблизно одну або більше (*наприклад*, приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) делецій, приблизно одну або більше (*наприклад*, приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) амінокислотних замін (*наприклад*, консервативних амінокислотних замін або неконсервативних амінокислотних замін) або комбінацію вищезазначених змін у порівнянні з послідовністю CDR відомого моноклонального антитіла.

При описі амінокислотних замін у цьому винаході позиція амінокислотного залишку у варіабельній області молекули імуноглобуліну зазвичай пронумерована з використанням системи IMGT (Brochet, X, et al, Nucl. Acids Res. (2008) 36, W503-508). У деяких варіантах реалізації амінокислотний залишок у позиції 52 варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену являє собою аргінін і/або амінокислотний залишок у позиції 53 варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену являє собою триптофан. Амінокислотний залишок у позиції 27 варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену може являти собою тирозин. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий домен містить одне або більше з наступного: (a) амінокислотний залишок у позиції 9 варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну являє собою пролін; (b) амінокислотний залишок у позиції 53 варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну являє собою ізолейцин; і (c) амінокислотний залишок у позиції 21 варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну являє собою метіонін. Амінокислотний залишок у позиції 87 варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену може являти собою тирозин. Амінокислотний залишок у позиції 86 варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену може являти собою аспарагінову кислоту. В одному варіанті реалізації амінокислотний залишок у позиції 86 варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену являє собою аспарагінову кислоту, а амінокислотний залишок у позиції 87 варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну CD3-зв'язуючого домену являє собою тирозин.

У певних варіантах реалізації CD3-зв'язуючий домен містить гуманізовані області VL і/або VH імуноглобуліну. Методи гуманізації областей VL і VH імуноглобуліну відомі у цій галузі техніки та обговорюються, наприклад, в публікації заявки на патент США № 2006/0153837. У певних аспектах CD3-зв'язуючий домен може містити варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, які містять каркасні області, і щонайменше одна з варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну може бути гуманізованою. В одному варіанті реалізації варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить каркасні області на основі амінокислотної послідовності людської зародкової лінії IGKV3D-20*1. В іншому варіанті реалізації варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить каркасні області на основі амінокислотної послідовності людської зародкової лінії IGHV1-69*02. У деяких аспектах варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить каркасні області на основі амінокислотної послідовності людської зародкової лінії IGHV1-2*02 (H7), IGHV1-46*02 (H8), IGHV1-3*01(H9) або IGHV1-69*02 (H10). Варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну може містити каркасні області на основі амінокислотної послідовності людської зародкової лінії IGKV3-11*01 (L4), IGKV1-33*01 (L5), IGKV1-39*01(L7) або IGKV3D-20*1 (L8).

Цей винахід відноситься до CD3-зв'язуючих доменів, які мають поліпшені властивості у порівнянні з CD3-зв'язуючим доменом DRA222. DRA222 має варіабельну область легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87. DRA222 описано у WO 2013/158856. У цьому винаході DRA222 іноді називають TSC311 або TSC312. Fc DRA222 має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:2. Цей винахід включає CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить зазначений домен), який має термостабільність, підвищену щонайменше на 10 % у порівнянні з термостабільністю CD3-зв'язуючого домену, який містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87. Середня точка термопереходу (Tm) CD3-зв'язуючого домену (або білка, що містить зазначений домен) може бути підвищена щонайменше на близько 3 °C, щонайменше на близько 4 °C, щонайменше на близько 5 °C або щонайменше на близько 6 °C і до близько 20 °C у порівнянні з Tm CD3-зв'язуючого домену, який містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87. Середня точка термопереходу CD3-зв'язуючого домену (або білка, що містить зазначений домен) може складати щонайменше близько 54 °C, щонайменше близько 55 °C, щонайменше близько 56 °C або щонайменше близько 57°C і до близько 72 °C. Термостабільність або середню точку термопереходу CD3-зв'язуючого домену (або білка, що містить зазначений домен) можна визначити за допомогою диференціальної скануючої калориметрії або диференціальної скануючої флуориметрії.

Описаний у цьому документі CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить зазначений домен) може характеризуватися стабільністю при зберіганні, підвищеною щонайменше на близько 5 %, щонайменше на близько 10 %, щонайменше на близько 20 %, щонайменше на близько 30 %, щонайменше на близько 40 %, щонайменше на близько 50 %, щонайменше на близько 60 %, щонайменше на близько 70 %, щонайменше на близько 80 %, щонайменше на

близько 90 % і до близько 100 % у порівнянні із стабільністю при зберіганні CD3-зв'язуючого домену, який містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87. Стабільність при зберіганні можна визначити після зберігання CD3-зв'язуючого домену (або білка, що містить зазначений домен) у ФСБ за близько 25ºС. В одному варіанті реалізації CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить зазначений домен) стабільний при зберіганні у ФСБ за близько 25ºС протягом щонайменше близько 6 діб, щонайменше близько 10 діб або щонайменше близько 13 діб і до близько 90 діб.

У деяких аспектах описаний у цьому документі CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить зазначений домен) має рівень високомолекулярних агрегатів, що утворюються під час рекомбінантної експресії, який щонайменше на близько 5 %, щонайменше на близько 10 %, щонайменше на близько 20 % знижений, щонайменше близько 30 % знижений і до близько 50 % знижений у порівнянні з рівнем високомолекулярних агрегатів, що утворюються під час рекомбінантної експресії, CD3-зв'язуючого домену, який містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:90, і варіабельну область важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:87.

Цей винахід також відноситься до CD3-зв'язуючого домену, який зв'язується з людським CD3 з EC50, що становить близько 10 нМ або менше. CD3-зв'язуючий домен згідно з винаходом може специфічно зв'язуватися як з людським CD3, так і з CD3 яванського макака. Наприклад, CD3-зв'язуючий домен може зв'язуватися з CD3 яванського макака з EC50, що становить близько 30 нМ або менше. Зв'язування з CD3 яванського макака дозволяє тестувати анти-CD3 терапевтичні засоби на відмінних від людини приматах.

Цей винахід включає CD3-зв'язуючий домен, який специфічно зв'язується з людським CD3 і містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, причому варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність LCDR1 згідно SEQ ID NO:94, амінокислотну послідовність LCDR2 згідно SEQ ID NO:95 і амінокислотну послідовність LCDR3 згідно SEQ ID NO:96, а варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність HCDR1 згідно SEQ ID NO:91, амінокислотну послідовність HCDR2 згідно SEQ ID NO:92 і амінокислотну послідовність HCDR3 згідно SEQ ID NO:93; і при цьому CD3-зв'язуючий домен має одну або більше властивостей, описаних у цьому документі. Наприклад, (i) середня точка термопереходу CD3-зв'язуючого домену (або білка, що містить CD3-зв'язуючий домен) складає щонайменше близько 54ºС, щонайменше близько 55ºС, щонайменше близько 56ºС або щонайменше близько 57ºС і до близько 72ºС; (ii) CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить CD3-зв'язуючий домен) стабільний при зберіганні у ФСБ за близько 25ºС протягом щонайменше близько 6 діб, щонайменше близько 10 діб або щонайменше близько 13 діб і до близько 90 діб; (iii) CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить CD3-зв'язуючий домен) зв'язується з людським CD3 з EC50, яка складає близько 10 нМ або менше; і (iv) CD3-зв'язуючий домен (або білок, що містить CD3-зв'язуючий домен) зв'язується з CD3 яванського макака з EC50, яка складає близько 30 нМ або менше.

У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид у разі зв'язування з білком CD3 на Т-клітині не індукує або індукує мінімальне визначене вивільнення цитокінів із зазначеної Т-клітини. У певних аспектах CD3-зв'язуючий білок або поліпептид демонструє знижене вивільнення цитокінів у пацієнта у порівнянні з вивільненням цитокінів у разі введення пацієнту анти-CD3 антитіла OKT3. CD3-зв'язуючий поліпептид може індукувати активацію Т-клітин або проліферацію Т-клітин.

У певних варіантах реалізації CD3-зв'язуючий білок може містити один або більше додаткових зв'язуючих доменів (*наприклад*, другий зв'язуючий домен), які зв'язують мішень, відмінну від CD3. Ці інші зв'язуючі домени можуть містити, наприклад, конкретний цитокін або молекулу, які націлюють зв'язуючий домен поліпептиду на конкретний тип клітин, токсин, додатковий клітинний рецептор, антитіло та *таке інше*.

У певних варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид, використовуваний в описаних у цьому документі способах і композиціях, являє собою біспецифічну одноланцюгову молекулу, що містить CD3-зв'язуючий домен і другий зв'язуючий домен. У деяких варіантах реалізації CD3 - і/або другий зв'язуючий домен отриманий з антитіла та містить варіабельний важкий ланцюг (VH) і варіабельний легкий ланцюг (VL). Ці зв'язуючі домени та варіабельні ланцюги можуть бути розташовані у будь-якому порядку, за якого зберігається деяка міра зв'язування з мішенню (-ями). Наприклад, варіабельні домени можуть бути розташовані у такому порядку, як VH ДЗД-VL ДЗД-VH CD3-VL CD3; VL ДЗД-VH ДЗД-VH CD3-VL CD3; VH ДЗД-VL ДЗД-VL CD3-VH CD3; VL ДЗД-VH ДЗД-VL CD3-VH CD3; VH CD3-VL CD3-VH ДЗД-VL ДЗД; VL CD3-VH CD3-VL ДЗД-VH

ДЗД; VH CD3-VL CD3-VL ДЗД-VH ДЗД; або VL CD3-VH CD3-VH ДЗД-VL ДЗД (де ДЗД відноситься до «другого зв'язуючого домену»). У певних аспектах пари VH-областей і VL-областей у зв'язуючому домені, який зв'язується з CD3, представлені у форматі одноланцюгового антитіла (scFv). Області VH і VL можуть бути розташовані в порядку VH-VL або VL-VH. У певних варіантах реалізації scFv може ефективніше зв'язуватися з CD3 в орієнтації VL-VH, ніж у орієнтації VH-VL, або навпаки. VH-область може розміщуватися N-термінально до лінкерної послідовності. VL-область може розміщуватися C-термінально до лінкерної послідовності. Розташування доменів у CD3-зв'язуючому домені біспецифічної одноланцюгової молекули може являти собою VH-VL, причому зазначений CD3-зв'язуючий домен розташований C-термінально до другого зв'язуючого домену. У деяких випадках біспецифічна молекула може містити scFv, що зв'язується з другим зв'язуючим доменом, зв'язаним з scFv, що зв'язується з CD3. Ці scFv можуть бути зв'язані коротким пептидом. У деяких варіантах реалізації біспецифічні одноланцюгові молекули не містять шарнірної області або константної області (дивіться, наприклад, US 2013/0295121, US 2013/0129730, US 2011/0293619, US 7635472, WO 2010/037836, WO 2004/106381 і WO 2011/121110; які у повному об'ємі включено у цей документ за допомогою посилання).

У деяких варіантах реалізації зв'язуючий домен являє собою одноланцюговий фрагмент Fv (scFv), який містить області V_H і V_L, специфічні до мішені, що представляє інтерес. У певних варіантах реалізації області V_H і V_L є людськими або гуманізованими. У деяких варіантах реалізації зв'язуючий домен являє собою одноланцюговий Fv (scFv), який містить області V_H і V_L імуноглобуліну, сполучені пептидним лінкером. Застосування пептидних лінкерів для сполучення областей V_H і V_L добре відоме у цій галузі техніки, і в цій конкретній області існує велика кількість публікацій. Лінкер може мати амінокислотну послідовність QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148). У деяких варіантах реалізації пептидний лінкер являє собою 15-мер, що складається з трьох повторів амінокислотної послідовності Gly-Gly-Gly-Gly-Ser ($(Gly_4Ser)_3$) (SEQ ID NO:193). Також використовували інші лінкери, а для розширення різноманітності та відбору відповідних лінкерних послідовностей використовували метод фагового дисплея, а також селективний інфекційний фаговий метод (Tang *et al.*, *J. Biol. Chem.* 271, 15682-15686, 1996; Hennecke *et al.*, *Protein Eng.* 11, 405-410, 1998). У певних варіантах реалізації області V_H і V_L сполучені пептидним лінкером, що має амінокислотну послідовність з формулою $(Gly_4Ser)_n$, де n = 1-5 (SEQ ID NO:194). У деяких варіантах реалізації послідовність Gly_4Ser може повторюватися 6-10 разів. Інші відповідні лінкери можна отримати, оптимізуючи простий лінкер (*наприклад*, $(Gly_4Ser)_n$ (SEQ ID NO:194)) за допомогою випадкового мутагенезу. У деяких варіантах реалізації варіабельна область важкого ланцюга scFv є аміно-кінцевою щодо варіабельної області легкого ланцюга scFv. У деяких варіантах реалізації варіабельна область легкого ланцюга scFv є аміно-кінцевою щодо варіабельної області важкого ланцюга scFv.

У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид містить, у порядку від аміно-кінця до карбокси-кінця (або у порядку від карбокси-кінця до аміно-кінця), (i) другий зв'язуючий домен, (ii) шарнірну область, (iii) константну область імуноглобуліну, (iv) карбокси-кінцевий лінкер (або аміно-кінцевий лінкер) і (v) CD3-зв'язуючий домен. У разі використання у цьому документі у контексті поліпептидної конструкції, яка містить перший зв'язуючий домен і другий зв'язуючий домен, «шарнірна область» або «шарнір» відноситься до поліпептидної області між першим зв'язуючим доменом і Fc-областю. «Карбокси-кінцевий лінкер» або «аміно-кінцевий лінкер» відноситься до поліпептидної області між Fc-областю та другим зв'язуючим доменом. У деяких варіантах реалізації карбокси-кінцевий лінкер (або аміно-кінцевий лінкер) містить або складається з SEQ ID NO:196. У певних варіантах реалізації шарнірна область є шарнірною областю людського імуноглобуліну дикого типу. У певних інших варіантах реалізації в аміно- або карбокси-кінець шарнірної області людського імуноглобуліну дикого типу можуть бути додані амінокислотні залишки в якості частини конструкції злитого білка. Наприклад, додаткові сполучні амінокислотні залишки в аміно-кінці шарнірної області можуть являти собою «RT», «RSS», «TG» або «T», або у карбокси-кінці шарнірної області можуть являти собою «SG», або делецію у шарнірній області можна комбінувати з додаванням, таким як ΔP з додаванням «SG» у карбокси-кінці.

У певних варіантах реалізації шарнірна область, карбокси-кінцевий лінкер або аміно-кінцевий лінкер являє собою змінену шарнірну область імуноглобуліну, в якій один або більше залишків цистеїну у шарнірній області імуноглобуліну дикого типу заміщені одним або більше іншими амінокислотними залишками (*наприклад*, серином або аланіном).

Типові змінені шарнірні області імуноглобуліну, карбокси-кінцеві лінкери та аміно-кінцеві лінкери включають шарнірну область імуноглобуліну людського IgG1, в якій один, два або три

залишки цистеїну, присутніх у шарнірній області людського IgG1 дикого типу, заміщені одним, двома або трьома відмінними амінокислотними залишками (*наприклад*, серином або аланіном). У зміненій шарнірній області імуноглобуліну може додатково бути присутньою заміна проліну іншою амінокислотою (*наприклад*, серином або аланіном). Наприклад, у вищеописаній зміненій шарнірній області людського IgG1 може додатково бути присутньою заміна проліну, розташованого карбокси-термінально до трьох цистеїнів шарнірної області людського IgG1 дикого типу, іншим амінокислотним залишком (*наприклад*, серином, аланіном). В одному варіанті реалізації проліни у центральній частині шарнірної області залишаються незаміщеними.

У певних варіантах реалізації поліпептид шарнірної області, карбокси-кінцевого лінкера або аміно-кінцевого лінкера містить або являє собою послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 81 %, щонайменше на 82 %, щонайменше на 83 %, щонайменше на 84 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 86 %, щонайменше на 87 %, щонайменше на 88 %, щонайменше на 89 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 96 %, щонайменше на 97 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична шарнірній області імуноглобуліну дикого типу, наприклад, шарнірній області людського IgG1 дикого типу, шарнірній області людського IgG2 дикого типу або шарнірній області людського IgG4 дикого типу.

У додаткових варіантах реалізації шарнірна область, карбокси-кінцевий лінкер або аміно-кінцевий лінкер, присутні у CD3-зв'язуючому поліпептиді, можуть являти собою шарнірну область, в основі якої не лежить або яка не отримана з шарнірної області імуноглобуліну (*тобто* не є шарнірною областю імуноглобуліну дикого типу або зміненою шарнірною областю). Приклади таких шарнірних областей і карбокси-кінцевих лінкерів включають пептиди, що складаються з від приблизно п'яти до приблизно 150 амінокислот, отримані з міждоменної області трансмембранного білка або стовбурової області лектину типу II C, наприклад, пептиди, що складаються з від приблизно восьми до 25 амінокислот, і пептиди, що складаються з від приблизно семи до 18 амінокислот.

У певних варіантах реалізації міждоменні або отримані із стовбурової області шарнірні області, карбокси-кінцеві лінкери та аміно-кінцеві лінкери мають від семи до 18 амінокислот і можуть утворювати α-суперспіральну структуру. У певних варіантах реалізації міждоменні або отримані із стовбурової області шарнірні області, карбокси-кінцеві лінкери та аміно-кінцеві лінкери містять 0, 1, 2, 3 або 4 цистеїни. Типові міждоменні або отримані із стовбурової області шарнірні області, карбокси-кінцеві лінкери та аміно-кінцеві лінкери являють собою пептидні фрагменти міждоменних або стовбурових областей, такі як 150-амінокислотні фрагменти із стовбурових областей CD69, CD72, CD94, NKG2A і NKG2D. Шарнірна область, карбокси-кінцевий лінкер або аміно-кінцевий лінкер також можуть являти собою гнучку лінкерну послідовність, що містить повтори (Gly_4Ser). У деяких варіантах реалізації шарнірна область являє собою 15-мер, що складається з трьох повторів амінокислотної послідовності Gly-Gly-Gly-Gly-Ser ($(Gly_4Ser)_3$) (SEQ ID NO:193). У певних варіантах реалізації шарнірна область має амінокислотну послідовність з формулою $(Gly_4Ser)_n$, де n = 1-5 (SEQ ID NO:194). У деяких варіантах реалізації послідовність Gly_4Ser може повторюватися 6-10 разів. Інші відповідні шарнірні області можна отримати, оптимізуючи простий лінкер (*наприклад*, $(Gly_4Ser)_n$ (SEQ ID NO:194)) за допомогою випадкового мутагенезу.

У певних варіантах реалізації послідовності шарнірної області, карбокси-кінцевого лінкера та аміно-кінцевого лінкера містять приблизно від 5 до 150 амінокислот, від 5 до 10 амінокислот, від 10 до 20 амінокислот, від 20 до 30 амінокислот, від 30 до 40 амінокислот, від 40 до 50 амінокислот, від 50 до 60 амінокислот, від 5 до 60 амінокислот, від 5 до 40 амінокислот, від 8 до 20 амінокислот або 10 до 15 амінокислот. Шарнірна область або лінкер можуть бути переважно гнучкими, але також можуть забезпечувати жорсткіші характеристики або можуть містити переважно α-спіральну структуру з мінімумом β-складчастої структури. Довжини або послідовності шарнірних областей і лінкерів можуть впливати на афінність зв'язування зв'язуючих доменів, з якими шарнірні області прямо або непрямо (за допомогою іншої області або домену, наприклад, домену гетеродимеризації) сполучені, а також на один або більше видів активності частин Fc-області, з якими шарнірні області або лінкери прямо або непрямо сполучені.

У певних варіантах реалізації послідовності шарнірної області, карбокси-кінцевого лінкера та аміно-кінцевого лінкера стабільні у плазмі та сироватці крові та стійкі до протеолітичного розщеплювання. Перший лізин у верхній шарнірній області IgG1 може бути мутованим, щоб

звести до мінімуму протеолітичне розщеплювання, наприклад, лізин може бути заміщений метіоніном, треоніном, аланіном або гліцином, або вилучений.

У деяких варіантах реалізації винаходу CD3-зв'язуючий білок здатний утворювати гетеродимер з другим поліпептидним ланцюгом і містить шарнірну область, (a) яка розташована безпосередньо аміно-термінально до константної області імуноглобуліну (*наприклад*, аміно-термінально до домену CH2, причому константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3, або аміно-термінально до домену CH3, причому підобласті імуноглобуліну містять домени CH3 і CH4), (b) яка вставлена між і сполучає зв'язуючий домен (*наприклад*, scFv) і домен гетеродимеризації імуноглобуліну, (c) яка вставлена між і сполучає домен гетеродимеризації імуноглобуліну та константну область імуноглобуліну (*наприклад*, коли константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 або домени CH3 і CH4), (d) яка вставлена між і сполучає константну область імуноглобуліну та зв'язуючий домен, (e) у аміно-кінці поліпептидного ланцюга або (f) у карбокси-кінці поліпептидного ланцюга. Поліпептидний ланцюг, що містить описану у цьому документі шарнірну область, здатний зв'язуватися з іншим поліпептидним ланцюгом з утворенням запропонованого у цьому документі гетеродимерного білка, а утворений гетеродимер міститиме зв'язуючий домен, який зберігає цільову специфічність або специфічну афінність зв'язування мішені.

У певних варіантах реалізації шарнірна область, присутня у поліпептиді, який утворює гетеродимер з іншим поліпептидним ланцюгом, може являти собою шарнірну область імуноглобуліну, таку як шарнірна область імуноглобуліну дикого типу або змінена шарнірна область імуноглобуліну. У певних варіантах реалізації шарнірна область одного з поліпептидних ланцюгів гетеродимерного білка є ідентичною відповідній шарнірній області іншого поліпептидного ланцюга гетеродимера. У певних інших варіантах реалізації шарнірна область одного з ланцюгів відрізняється від шарнірної області іншого ланцюга (за довжиною або послідовністю). Різні шарнірні області у різних ланцюгах дозволяють здійснювати різні маніпуляції з афінністю зв'язування зв'язуючих доменів, з якими сполучені шарнірні області, так, що гетеродимер стає здатним переважно зв'язуватися з мішенню одного зв'язуючого домену у порівнянні з мішенню іншого зв'язуючого домену. Наприклад, у певних варіантах реалізації гетеродимерний білок містить CD3-зв'язуючий домен в одному ланцюзі та другий зв'язуючий домен в іншому ланцюзі. Наявність двох різних шарнірних областей у двох ланцюгах може дозволити гетеродимеру зв'язуватися спочатку з другою мішенню, а потім з CD3-компонентом першої. Таким чином, гетеродимер може притягувати Т-клітини $CD3^+$ до клітин, які експресують другу мішень (*наприклад*, пухлинних або ракових клітин), а вони, у свою чергу, можуть ушкоджувати або руйнувати клітини, які експресують другу мішень.

Деякі приклади послідовностей шарнірної області, карбокси-кінцевого лінкера та аміно-кінцевого лінкера, придатних для застосування відповідно до даного винаходу, наведено нижче у Таблицях 1 і 2. Додаткові приклади шарнірних і лінкерних областей наведено у SEQ ID NO: 241-244, 601, 78, 763-791, 228, 379-434, 618-749 у US 2013/0129723 (вказані послідовності включено у цей документ за допомогою посилання).

Таблиця 1.

Приклади шарнірних областей та лінкерів

Шарнірна область	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO
sss(s)-hIgG1 шарнір	EPKSSDKTHTSPPSS	SEQ ID NO:121
csc(s)-hIgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:122
ssc(s)-hIgG1 шарнір	EPKSSDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:123
scc(s)-hIgG1 шарнір	EPKSSDKTHTCPPCS	SEQ ID NO:124
css(s)-hIgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPSS	SEQ ID NO:125
scs(s)-hIgG1 шарнір	EPKSSDKTHTCPPSS	SEQ ID NO:126
ccc(s)-hIgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:127

Таблиця 1.

Приклади шарнірних областей та лінкерів

Шарнірна область	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO
ccc(p)-hIgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:128
sss(p)-hIgG1 шарнір	EPKSSDKTHTSPPSP	SEQ ID NO:129
csc(p)-hIgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:130
ssc(p)-hIgG1 шарнір	EPKSSDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:131
scc(p)-hIgG1 шарнір	EPKSSDKTHTCPPCP	SEQ ID NO:132
css(p)-hIgG1 шарнір	EPKSCDKTHTSPPSP	SEQ ID NO:133
scs(p)-hIgG1 шарнір	EPKSSDKTHTCPPSP	SEQ ID NO:134
Scppcp	SCPPCP	SEQ ID NO:135
STD1	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:136
STD2	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:137
H1	NS	SEQ ID NO:138
H2	GGGGSGNS	SEQ ID NO:139
H3	NYGGGGSGNS	SEQ ID NO:140
H4	GGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:141
H5	NYGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:142
H6	GGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:143
H7	GCPPCPNS	SEQ ID NO:144
$(G_4S)_3$	GGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:145
H105	SGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:146
$(G_4S)_4$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:147
H75 (чотирикратний мутант NKG2A)	QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:148
H83 (отриманий з NKG2A)	SSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:149
H106 (отриманий з NKG2A)	QRHNNSSLNTGTQMAGHS	SEQ ID NO:150
H81 (отриманий з NKG2D)	EVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:151
H91 (отриманий з NKG2D)	NSLANQEVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:152
H94	SGGGGSGGGGSGGGGSPNS	SEQ ID NO:153

Таблиця 1.

Приклади шарнірних областей та лінкерів

Шарнірна область	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO
H111	SGGGGSGGGGSGGGGSPGS	SEQ ID NO:196

Таблиця 2.

Приклади шарнірних областей та лінкерів (отриманих з шарнірної області H7, стовбурової області лектину типу II C або міждоменної області трансмембранного білка типу I)

Шарнірна область	Амінокислотна послідовність	Вихідна молекула і/або шарнірна область	SEQ ID NO:
H16	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:154
H17	LSVKADFLTPSISCPPCPNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:155
H18	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:156
H19	LSVLANFSQPEISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:157
H20	LKIQERVSKPKISNS	CD2	SEQ ID NO:158
H21	LKIQERVSKPKISCPPCPNS	CD2 + H7	SEQ ID NO:159
H22	LNVSERPFPPHIQNS	CD22	SEQ ID NO:160
H23	LDVSERPFPPHIQSCPPCPNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:161
H24	REQLAEVTLSLKANS	CD80	SEQ ID NO:162
H25	REQLAEVTLSLKACPPCPNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:163
H26	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:164
H27	RIHQMNSELSVLACPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:165
H28	DTKGKNVLEKIFSNS	CD2	SEQ ID NO:166
H30	LPPETQESQEVTLNS	CD22	SEQ ID NO:167
H32	RIHLNVSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:168
H33	RIHLNVSERPFPPCPPCPNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:169
H36	GCPPCPGGGGSNS	H7	SEQ ID NO:170
H40	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:171
H41	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:172
H42	GCPPCPNS	H7	SEQ ID NO:173
H44	GGGASCPPCPGNS	H7	SEQ ID

Таблиця 2.

Приклади шарнірних областей та лінкерів (отриманих з шарнірної області H7, стовбурової області лектину типу II C або міждоменної області трансмембранного білка типу I)

Шарнірна область	Амінокислотна послідовність	Вихідна молекула і/або шарнірна область	SEQ ID NO:
			NO:174
H45	GGGASCPPCAGNS	H7	SEQ ID NO:175
H46	GGGASCPPCANS	H7	SEQ ID NO:176
H47	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:177
H48	ADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:178
H50	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:179
H51	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:180
H52	SQPEIVPISNS	CD86	SEQ ID NO:181
H53	SQPEIVPISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:182
H54	SVLANFSQPEISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:183
H55	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:184
H56	QMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:185
H57	VSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:186
H58	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:187
H59	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:188
H60	QYNCPGQYTFSMPNS	CD69	SEQ ID NO:189
H61	EPAFTPGPNIELQKDSDCPNS	CD94	SEQ ID NO:190
H62	QRHNNSSLNTRTQKARHCPNS	NKG2A	SEQ ID NO:191
H63	NSLFNQEVQIPLTESYCPNS	NKG2D	SEQ ID NO:192

У певних варіантах реалізації CD3-зв'язуючий поліпептид або білок згідно з винаходом може містити «домен димеризації імуноглобуліну» або «домен гетеродимеризації імуноглобуліну».

У контексті цього документу «домен димеризації імуноглобуліну» або «домен гетеродимеризації імуноглобуліну» відноситься до домену імуноглобуліну поліпептидного ланцюга, який переважно взаємодіє або зв'язується з відмінним доменом імуноглобуліну другого поліпептидного ланцюга, причому взаємодія різних доменів гетеродимеризації імуноглобуліну забезпечує істотний вклад або ефективно стимулює гетеродимеризацію першого та другого поліпептидних ланцюгів (*тобто* утворення димера між двома різними поліпептидними ланцюгами, який також називається «гетеродимером» або «гетеродимерним білком»). Взаємодія між доменами гетеродимеризації імуноглобуліну «забезпечує істотний вклад або ефективно стимулює» гетеродимеризацію першого та другого поліпептидних ланцюгів, якщо спостерігається статистично значиме зниження димеризації між першим і

другим поліпептидними ланцюгами у відсутності домену гетеродимеризації імуноглобуліну першого поліпептидного ланцюга і/або домену гетеродимеризації імуноглобуліну другого поліпептидного ланцюга. У певних варіантах реалізації, якщо перший та другий поліпептидні ланцюги експресуються разом, щонайменше 60 %, від щонайменше близько 60 % до близько 70 %, від щонайменше близько 70 % до близько 80 %, від щонайменше близько 80 % до близько 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % першого та другого поліпептидних ланцюгів утворюють гетеродимери один з одним. Типові домени гетеродимеризації імуноглобуліну включають CH1-домен імуноглобуліну, CL1-домен імуноглобуліну (*наприклад*, ізотипи Ск і Сλ) або їх похідні, включаючи CH1- і CL-домени та змінені (або мутовані) CH1- і CL-домени імуноглобуліну, такі, які запропоновані у цьому документі.

Димеризацію/гетеродимеризацію можна використовувати, якщо існує необхідність утворення гетеродимерів з двох неідентичних поліпептидних ланцюгів, причому один або обидва поліпептидні ланцюги містять зв'язуючий домен. У певних варіантах реалізації один з поліпептидних ланцюгів певних гетеродимерів, описаних у цьому документі, не містить зв'язуючий домен. Як вказано вище, гетеродимерний білок згідно із даним винаходом містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну у кожному поліпептидному ланцюзі. Домени гетеродимеризації імуноглобуліну поліпептидних ланцюгів гетеродимера відрізняються один від одного і, отже, можуть бути по-різному модифіковані, щоб полегшити гетеродимеризацію обох ланцюгів і звести до мінімуму гомодимеризацію кожного ланцюга. Запропоновані у цьому документі домени гетеродимеризації імуноглобуліну забезпечують ефективну гетеродимеризацію між різними поліпептидами та полегшують очищення отримуваного у результаті гетеродимерного білка.

Як запропоновано у цьому документі, домени гетеродимеризації імуноглобуліну, застосовні для стимуляції гетеродимеризації двох різних одноланцюгових поліпептидів (*наприклад*, одного короткого та одного довгого) відповідно до даного винаходу містять CH1- і CL-домени імуноглобуліну, наприклад, людські CH1- і CL-домени. У певних варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою CH1-домен дикого типу, такий як CH1-домен дикого типу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM. У додаткових варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою CH1-домен дикого типу людського IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM, наведений у SEQ ID NO:114, 186-192 і 194 відповідно у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання). У певних варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою CH1-домен дикого типу людського IgG1, наведений у SEQ ID NO:114, у US 2013/0129723 (зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання).

У додаткових варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою змінений CH1-домен імуноглобуліну, такий як змінений CH1-домен IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM. У певних варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою змінений CH1-домен людського IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM. У додаткових варіантах реалізації залишок цистеїну CH1-домену дикого типу (*наприклад*, людського CH1), залучений в утворення дисульфідного зв'язку з CL-доменом імуноглобуліну (*наприклад*, людським CL), вилучено або заміщено у зміненому CH1-домені імуноглобуліну так, що між зміненим CH1-доменом і CL-доменом дикого типу не утворюється дисульфідний зв'язок.

У певних варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою CL-домен дикого типу, такий як Ск-домен дикого типу або Сλ-домен дикого типу. У певних варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою людський Ск-домен дикого типу або людський Сλ-домен дикого типу, наприклад, наведений у SEQ ID NO:112 і 113 відповідно у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання). У додаткових варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою змінений CL-домен імуноглобуліну, такий як змінений Ск- або Сλ-домен, наприклад, змінений людський Ск- або людський Сλ-домен.

У певних варіантах реалізації залишок цистеїну CL-домену дикого типу (*наприклад*, людського CL), залучений в утворення дисульфідного зв'язку з CH1-доменом імуноглобуліну дикого типу (*наприклад*, людським CH1), вилучено або заміщено у зміненому CL-домені імуноглобуліну. Такі змінені CL-домени можуть додатково містити амінокислотну делецію в аміно-кінцях. Приклад Ск-домену наведено у SEQ ID NO:141 у US 2013/0129723 (зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання), в якій вилучено перший аргінін й останній цистеїн людського Ск-домену дикого типу. У певних варіантах реалізації у зміненому Ск-домені вилучено тільки останній цистеїн людського Ск-домену дикого типу, оскільки перший аргінін, який вилучається з людського Ск-домену дикого типу, може

забезпечуватися лінкером, який містить аргінін у карбокси-кінці та зв'язує аміно-кінець зміненого Ск-домену з іншим доменом (*наприклад*, підобластю імуноглобуліну, такою як підобласть, що містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну). Приклад Cλ-домену наведено у SEQ ID NO:140 у US 2013/0129723 (зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання), в якій вилучено перший аргінін людського Cλ-домену дикого типу, а цистеїн, залучений в утворення дисульфідного зв'язку з цистеїном у CH1-домені, заміщено серином.

У додаткових варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою змінений Ск-домен, який містить одну або більше амінокислотних замін у порівнянні з Ск-доменом дикого типу у позиціях, які можуть бути залучені в утворення міжланцюгової мережі водневих зв'язків на поверхні розділу Ск-Ск. Наприклад, у певних варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою змінений людський Ск-домен, в якому одну або більше амінокислот у позиціях N29, N30, Q52, V55, T56, S68 або T70 заміщено іншою амінокислотою. Нумерація амінокислот ґрунтована на їх позиціях у зміненій людській Ск-послідовності, наведеній у SEQ ID NO:141 у US 2013/0129723 (зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання). У певних варіантах реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну являє собою змінений людський Ск-домен, який містить одну, дві, три або чотири амінокислотні заміни у позиціях N29, N30, V55 або T70. Амінокислотою, яка використовується в якості замісника у вищезазначених позиціях, може бути аланін або амінокислотний залишок з об'ємним бічним ланцюгом, такий як аргінін, триптофан, тирозин, глутамат, глутамін або лізин. Додаткові амінокислотні залишки, які можна використовувати для заміщення амінокислотних залишків людської Ck-послідовності дикого типу у вищезазначених позиціях (*наприклад*, N30), включають аспартат, метіонін, серин і фенілаланін. Приклади змінених людських Ck-доменів наведено у SEQ ID NOS:142-178 у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання). Змінені людські Ck-домени є такими, які полегшують гетеродимеризацію з CH1-доменом, але зводять до мінімуму гомодимеризацію з іншим Ck-доменом. Типові змінені людські Ck-домени наведено у SEQ ID NO:160 (N29W V55A T70A), 161 (N29Y V55A T70A), 202 (T70E N29A N30A V55A), 167 (N30R V55A T70A), 168 (N30K V55A T70A), 170 (N30E V55A T70A), 172 (V55R N29A N30A), 175 (N29W N30Y V55A T70E), 176 (N29Y N30Y V55A T70E), 177 (N30E V55A T70E), 178 (N30Y V55A T70E), 838 (N30D V55A T70E), 839 (N30M V55A T70E), 840 (N30S V55A T70E) і 841 (N30F V55A T70E) у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання).

У певних варіантах реалізації на додаток або в якості альтернативи мутаціям в Ck-доменах, описаним у цьому документі, обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну (*тобто* домени CH1 і CL імуноглобуліну) поліпептидного гетеродимера містять такі мутації, щоб отримувані у результаті домени гетеродимеризації імуноглобуліну утворювали сольові містки (*тобто* іонні взаємодії) між амінокислотними залишками у мутованих ділянках. Наприклад, домени гетеродимеризації імуноглобуліну поліпептидного гетеродимера можуть являти собою мутований CH1-домен у комбінації з мутованим Ck-доменом. У мутованому CH1-домені валін у позиції 68 (V68) людського CH1-домену дикого типу заміщено амінокислотним залишком, що має негативний заряд (*наприклад*, аспартатом або глутаматом), тоді як лейцин у позиції 29 (L29) мутованого людського Ck-домену, в якому були вилучені перший аргінін і останній цистеїн, заміщено амінокислотним залишком, що має позитивний заряд (*наприклад*, лізином, аргініном або гістидином). Заряд-зарядна взаємодія між амінокислотним залишком, що має негативний заряд, отриманого у результаті мутованого CH1-домену, і амінокислотним залишком, що має позитивний заряд, отриманого у результаті мутованого Ck-домену, призводить до утворення сольового містка, який стабілізує гетеродимерну поверхню розділу між мутованими CH1- і Ck-доменами. В альтернативному варіанті V68 CH1 дикого типу може бути заміщено амінокислотним залишком, що має позитивний заряд, тоді як L29 мутованого людського Ck-домену, в якому були вилучені перший аргінін і останній цистеїн, може бути заміщено амінокислотним залишком, що має негативний заряд. Приклади мутованих послідовностей CH1, у яких V68 заміщено амінокислотним залишком з негативним або позитивним зарядом, наведено у SEQ ID NO:844 і 845 у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання). Приклади мутованих послідовностей Ck, у яких L29 заміщено амінокислотним залишком з негативним або позитивним зарядом, наведено у SEQ ID NO:842 і 843 у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання).

Позиції, відмінні від V68 людського CH1-домену та L29 людського Ck-домену, можуть бути заміщені амінокислотами, які мають протилежні заряди, для забезпечення іонних взаємодій між амінокислотами на додаток або в якості альтернативи мутаціям у V68 CH1-домену і L29 Ck-домену. Такі позиції можна визначити будь-яким відповідним способом, включаючи випадковий

мутагенез, аналіз кристалічної структури пари CH1-Ck, для визначення амінокислотних залишків на поверхні розділу CH1-Ck і додаткового визначення відповідних позицій серед амінокислотних залишків на поверхні розділу CH1-Ck із застосуванням ряду критеріїв (*наприклад*, схильність до участі в іонних взаємодіях, близькість до потенційного залишку-партнера та таке інше).

У певних варіантах реалізації поліпептидні гетеродимери згідно із даним винаходом містять тільки одну пару доменів гетеродимеризації імуноглобуліну. Наприклад, перший ланцюг поліпептидного гетеродимера може містити CH1-домен у якості домену гетеродимеризації імуноглобуліну, тоді як другий ланцюг може містити CL-домен (*наприклад*, Ск або Сλ) у якості домену гетеродимеризації імуноглобуліну. В альтернативному варіанті перший ланцюг може містити CL-домен (*наприклад*, Ск або Сλ) у якості домену гетеродимеризації імуноглобуліну, тоді як другий ланцюг може містити CH1-домен у якості домену гетеродимеризації імуноглобуліну. Як вказано у цьому документі, домени гетеродимеризації імуноглобуліну першого та другого ланцюгів здатні зв'язуватися з утворенням гетеродимерного білка згідно з цим винаходом.

У певних інших варіантах реалізації гетеродимерні білки згідно із даним винаходом можуть містити дві пари доменів гетеродимеризації імуноглобуліну. Наприклад, перший ланцюг гетеродимера може містити два CH1-домени, тоді як другий ланцюг може містити два CL-домени, які зв'язуються з двома CH1-доменами у першому ланцюзі. В альтернативному варіанті перший ланцюг може містити два CL-домени, тоді як другий ланцюг може містити два CH1-домени, які зв'язуються з двома CL-доменами у першому ланцюзі. У певних варіантах реалізації перший поліпептидний ланцюг містить CH1-домен і CL-домен, тоді як другий поліпептидний ланцюг містить CL-домен і CH1-домен, які зв'язуються з CH1-доменом і CL-доменом відповідно першого поліпептидного ланцюга.

У варіантах реалізації, в яких гетеродимерний білок містить тільки одну пару гетеродимеризації (*тобто* один домен гетеродимеризації імуноглобуліну у кожному ланцюзі), домен гетеродимеризації імуноглобуліну кожного ланцюга може бути розташований аміно-термінально до константної області імуноглобуліну цього ланцюга. В альтернативному варіанті домен гетеродимеризації імуноглобуліну у кожному ланцюзі може бути розташований карбокси-термінально до константної області імуноглобуліну цього ланцюга.

У варіантах реалізації, в яких гетеродимерний білок містить дві пари гетеродимеризації (*тобто* два домени гетеродимеризації імуноглобуліну у кожному ланцюзі), обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну у кожному ланцюзі можуть бути розташовані аміно-термінально до константної області імуноглобуліну цього ланцюга. В альтернативному варіанті обидва домени гетеродимеризації імуноглобуліну у кожному ланцюзі можуть бути розташовані карбокси-термінально до константної області імуноглобуліну цього ланцюга. У додаткових варіантах реалізації один домен гетеродимеризації імуноглобуліну у кожному ланцюзі може бути розташований аміно-термінально до константної області імуноглобуліну цього ланцюга, тоді як інший домен гетеродимеризації імуноглобуліну кожного ланцюга може бути розташований карбокси-термінально до константної області імуноглобуліну цього ланцюга. Іншими словами, у цих варіантах реалізації константна область імуноглобуліну розташована між двома доменами гетеродимеризації імуноглобуліну кожного ланцюга.

Як вказано у цьому документі, у певних варіантах реалізації CD3-зв'язуючі поліпептиди згідно із даним винаходом містять константну область імуноглобуліну (що також називається константною областю) у поліпептидному ланцюзі. Включення константної області імуноглобуліну уповільнює виведення гомодимерних і гетеродимерних білків, що утворюються двома CD3-зв'язуючими поліпептидними ланцюгами, з циркуляції після введення суб'єкту. За допомогою мутацій або інших змін константна область імуноглобуліну додатково забезпечує можливість відносно легкої модуляції ефекторних функцій димерного поліпептиду (*наприклад*, АЗКЦ, АЗКФ, КЗЦ, фіксації комплементу та зв'язування з Fc-рецепторами), які можна як підвищувати, так і знижувати залежно від захворювання, лікування якого проводять, як відомо у цій галузі техніки та описано у цьому документі. У певних варіантах реалізації константна область імуноглобуліну одного або обох поліпептидних ланцюгів поліпептидних гомодимерів і гетеродимерів згідно із даним винаходом здатна опосередковувати одну або більше з цих ефекторних функцій. В інших варіантах реалізації одна або більше з цих ефекторних функцій знижені або відсутні у константній області імуноглобуліну одного або обох поліпептидних ланцюгів поліпептидних гомодимерів і гетеродимерів згідно із даним винаходом у порівнянні з відповідною константною областю імуноглобуліну дикого типу. Наприклад, у випадку димерних CD3-зв'язуючих поліпептидів, сконструйованих для стимуляції ПТКЦ, *наприклад*, за допомогою включення другого зв'язуючого домену, константна область імуноглобуліну може мати знижену

ефекторну функцію або не мати її у порівнянні з відповідною константною областю імуноглобуліну дикого типу.

Константна область імуноглобуліну, присутня у CD3-зв'язуючих поліпептидах згідно із даним винаходом, може містити або отримана з частини або всього з: CH2-домену, CH3-домену, CH4-домену або будь-якої їх комбінації. Наприклад, константна область імуноглобуліну може містити CH2-домен, CH3-домен, CH2- і CH3-домени, CH3- і CH4-домени, два CH3-домени, CH4-домен, два CH4-домени та CH2-домен і частину CH3-домену.

CH2-домен, який може утворювати константну область імуноглобуліну CD3-зв'язуючого поліпептиду згідно із даним винаходом, може являти собою CH2-домен імуноглобуліну дикого типу або змінений CH2-домен імуноглобуліну з певних класів і підкласів імуноглобуліну (*наприклад*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD) і від різних видів (включаючи людину, мишу, щура та інших ссавців).

У певних варіантах реалізації CH2-домен являє собою CH2-домен людського імуноглобуліну дикого типу, такий як CH2-домени дикого типу людського IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD, наведені у SEQ ID NO:115, 199-201 і 195-197 відповідно у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання). У певних варіантах реалізації домен CH2-домен являє собою CH2-домен дикого типу людського IgG1, наведений у SEQ ID NO:115, у US 2013/0129723 (зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання).

У певних варіантах реалізації CH2-домен являє собою змінену CH2-область імуноглобуліну (*наприклад*, змінений CH2-домен людського IgG1), яка містить амінокислотну заміну в аспарагіні у позиції 297 (*наприклад*, аспарагіну на аланін). Така амінокислотна заміна знижує або усуває глікозилювання у цій ділянці та пригнічує ефективне зв'язування Fc з FcγR і C1q. Послідовність зміненого CH2-домену людського IgG1 із заміною Asn на Ala у позиції 297 наведено у SEQ ID NO:324 у US 2013/0129723 (зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання).

У певних варіантах реалізації CH2-домен являє собою змінену CH2-область імуноглобуліну (*наприклад*, змінений CH2-домен людського IgG1), яка містить щонайменше одну заміну або делецію у позиціях від 234 до 238. Наприклад, CH2-область імуноглобуліну може містити заміну у позиції 234, 235, 236, 237 або 238, позиціях 234 і 235, позиціях 234 і 236, позиціях 234 і 237, позиціях 234 і 238, позиціях 234-236, позиціях 234, 235 і 237, позиціях 234, 236 і 238, позиціях 234, 235, 237 і 238, позиціях 236-238, або будь-якій іншій комбінації з двох, трьох, чотирьох або п'яти амінокислот у позиціях 234-238. У додатковому або альтернативному варіанті змінена CH2-область може містити одну або більше (*наприклад*, дві, три, чотири або п'ять) амінокислотних делецій у позиціях 234-238, наприклад, в одній з позиції 236 або позиції 237, тоді як інша позиція заміщена. Вищезгадана (-і) мутація (-ії) знижує (-ють) або усуває (-ють) активність антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) або здатність зв'язувати Fc-рецептор поліпептидного гетеродимера, який містить змінений CH2-домен. У певних варіантах реалізації амінокислотні залишки в одній або більше з позицій 234-238 було заміщено одним або більше залишками аланіну. У додаткових варіантах реалізації тільки один з амінокислотних залишків у позиціях 234-238 було вилучено, тоді як одну або більше з амінокислот, що залишилися, у позиціях 234-238 може бути заміщено іншою амінокислотою (*наприклад*, аланіном або серином).

У певних інших варіантах реалізації CH2-домен являє собою змінену CH2-область імуноглобуліну (*наприклад*, змінений CH2-домен людського IgG1), яка містить щонайменше одну заміну або більше амінокислотних замін у позиціях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Наприклад, CH2-область імуноглобуліну може містити заміну у позиції 253, 310, 318, 320, 322 або 331, позиціях 318 і 320, позиціях 318 і 322, позиціях 318, 320 і 322, або будь-якій іншій комбінації з двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислот у позиціях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Вищезгадана (-і) мутація (-ії) знижує (-ють) або усуває (-ють) комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ) поліпептидного гетеродимера, який містить змінений CH2-домен.

У певних інших варіантах реалізації окрім амінокислотної заміни у позиції 297 змінена CH2-область (*наприклад*, змінений CH2-домен людського IgG1) може додатково містити одну або більше (*наприклад*, дві, три, чотири або п'ять) додаткових замін у позиціях 234-238. Наприклад, CH2-область імуноглобуліну може містити заміну у позиціях 234 і 297, позиціях 234, 235, і 297, позиціях 234, 236 і 297, позиціях 234-236 і 297, позиціях 234, 235, 237 і 297, позиціях 234, 236, 238 і 297, позиціях 234, 235, 237, 238 і 297, позиціях 236-238 і 297, або будь-якій іншій комбінації з двох, трьох, чотирьох або п'яти амінокислот у позиціях 234-238 на додаток до позиції 297. У додатковому або альтернативному варіанті змінена CH2-область може містити одну або більше (*наприклад*, дві, три, чотири або п'ять) амінокислотних делецій у позиціях 234-238, наприклад, у

позиції 236 або позиції 237. Вищезгадана (-і) мутація (-ії) знижує (-ють) або усуває (-ють) активність антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) або здатність зв'язувати Fc-рецептор поліпептидного гетеродимера, який містить змінений CH2-домен. У певних варіантах реалізації амінокислотні залишки в одній або більше з позицій 234-238 було заміщено одним або більше залишками аланіну. У додаткових варіантах реалізації тільки один з амінокислотних залишків у позиціях 234-238 було вилучено, тоді як одну або більше з амінокислот, що залишилися, у позиціях 234-238 може бути заміщено іншою амінокислотою (*наприклад*, аланіном або серином).

У певних варіантах реалізації на додаток до однієї або більше (*наприклад*, 2, 3, 4 або 5) амінокислотним замінам у позиціях 234-238 мутована CH2-область (*наприклад*, змінений CH2-домен людського IgG1) у злитому білку згідно із даним винаходом може містити одну або більше (*наприклад*, 2, 3, 4, 5 або 6) додаткових амінокислотних замін (*наприклад*, замін на аланін) в одній або більше позиціях, залучених у фіксацію комплементу (*наприклад*, у позиціях I253, H310, E318, K320, K322 або P331). Приклади мутованих CH2-областей імуноглобуліну включають CH2-області людського IgG1, IgG2, IgG4 і мишачого IgG2a із замінами на аланін у позиціях 234, 235, 237 (у разі наявності), 318, 320 і 322. Прикладом мутованої CH2-області імуноглобуліну є CH2-область мишачого IGHG2c із замінами на аланін у L234, L235, G237, E318, K320 і K322.

У додаткових інших варіантах реалізації окрім амінокислотної заміни у позиції 297 і додаткової (-их) делеції (-ій) або заміни (-ін) у позиціях 234-238 змінена CH2-область (*наприклад*, змінений CH2-домен людського IgG1) може додатково містити одну або більше (*наприклад*, дві, три, чотири, п'ять або шість) додаткових замін у позиціях 253, 310, 318, 320, 322 і 331. Наприклад, CH2-область імуноглобуліну може містити (1) заміну у позиції 297, (2) одну або більше замін або делецій або їх комбінацію у позиціях 234-238 і одну або більше (*наприклад*, 2, 3, 4, 5 або 6) амінокислотних замін у позиціях I253, H310, E318, K320, K322 і P331, наприклад, одну, дві, три заміни у позиціях E318, K320 і K322. Амінокислоти у вищезазначених позиціях можуть бути заміщені аланіном або серином.

У певних варіантах реалізації CH2-область імуноглобуліну містить: (i) амінокислотну заміну в аспарагінах позиції 297 і одну амінокислотну заміну у позиції 234, 235, 236 або 237; (ii) амінокислотну заміну в аспарагіні позиції 297 і амінокислотні заміни в двох із позицій 234-237; (iii) амінокислотну заміну в аспарагіні позиції 297 і амінокислотні заміни в трьох із позицій 234-237; (iv) амінокислотну заміну в аспарагіні позиції 297, амінокислотні заміни у позиціях 234, 235 і 237, і амінокислотну делецію у позиції 236; (v) амінокислотні заміни у трьох із позицій 234-237 і амінокислотні заміни у позиціях 318, 320 і 322; або (vi) амінокислотні заміни у трьох із позицій 234-237, амінокислотну делецію у позиції 236, і амінокислотні заміни у позиціях 318, 320 і 322.

Приклади змінених CH2-областей імуноглобуліну з амінокислотними замінами в аспарагіні позиції 297 включають: CH2-область людського IgG1 із замінами на аланін у L234, L235, G237 і N297 і делецією у G236 (SEQ ID NO:325 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання), CH2-область людського IgG2 із замінами на аланін у V234, G236, і N297 (SEQ ID NO:326 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання), CH2-область людського IgG4 із замінами на аланін у F234, L235, G237 і N297 і делецією G236 (SEQ ID NO:322 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання), CH2-область людського IgG4 із замінами на аланін у F234 і N297 (SEQ ID NO:343 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання), CH2-область людського IgG4 із замінами на аланін у L235 і N297 (SEQ ID NO:344 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання), CH2-область людського IgG4 із замінами на аланін у G236 і N297 (SEQ ID NO:345 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання), і CH2-область людського IgG4 із замінами на аланін у G237 і N297 (SEQ ID NO:346 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання).

У певних варіантах реалізації на додаток до амінокислотних замін, описаних вище, змінена CH2-область (*наприклад*, змінений CH2-домен людського IgG1) може містити одну або більше додаткових амінокислотних замін в одній або більше позицій, відмінних від вищезазначених позицій. Такі амінокислотні заміни можуть бути консервативними або неконсервативними амінокислотними замінами. Наприклад, у певних варіантах реалізації P233 може бути змінено на E233 у зміненій CH2-області IgG2 (*дивіться, наприклад*, SEQ ID NO:326 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання). У додатковому або альтернативному варіанті, у певних варіантах реалізації змінена CH2-область може містити одну або більше амінокислотних вставок, делецій або і те, і інше. Вставка (-и), делеція (-ї) або

заміна (-и) може (-уть) знаходитися у будь-якому місці CH2-області імуноглобуліну, наприклад, у N- або C-кінці CH2-області імуноглобуліну дикого типу, що є результатом зв'язування CH2-області з іншою областю (*наприклад*, зв'язуючим доменом домену гетеродимеризації імуноглобуліну) за допомогою шарнірної області.

У певних варіантах реалізації змінена CH2-область у поліпептиді згідно із даним винаходом містить або являє собою послідовність, яка щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 96 %, щонайменше на 97 %, щонайменше на 98 %, щонайменше на 99 % ідентична CH2-області імуноглобуліну дикого типу, такій як CH2-область дикого типу людського IgG1, IgG2 або IgG4 або мишачий IgG2a (*наприклад*, IGHG2c).

Змінена CH2-область імуноглобуліну CD3-зв'язуючого поліпептиду згідно із даним винаходом може бути отримана з CH2-області різних ізотипів імуноглобуліну, таких як IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 і IgD, від різних видів (включаючи людину, мишу, щура та інших ссавців). У певних варіантах реалізації змінена CH2-область імуноглобуліну у злитому білку згідно із даним винаходом може бути отримана з CH2-області людського IgG1, IgG2 або IgG4, або мишачого IgG2a (*наприклад*, IGHG2c), послідовності яких наведено у SEQ ID NO:115, 199, 201 і 320 у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання).

У певних варіантах реалізації змінений CH2-домен являє собою CH2-домен людського IgG1 із замінами на аланін у позиціях 235, 318, 320 і 322 (*тобто* CH2-домен людського IgG1 із замінами L235A, E318A, K320A і K322A) (SEQ ID NO:595 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання) і, необов'язково, мутацією N297 (*наприклад*, на аланін). У певних інших варіантах реалізації змінений CH2-домен являє собою CH2-домен людського IgG1 із замінами на аланін у позиціях 234, 235, 237, 318, 320 і 322 (*тобто* CH2-домен людського IgG1 із замінами L234A, L235A, G237A, E318A, K320A і K322A) (SEQ ID NO:596 у US 2013/0129723, зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання) і, необов'язково, мутацією N297 (*наприклад*, на аланін).

У певних інших варіантах реалізації змінений CH2-домен являє собою змінений CH2-домен людського IgG1 з мутаціями, які, як відомо у цій галузі техніки, посилюють імунологічну активність, таку як АЗКЦ, АЗКФ, КЗЦ, фіксація комплементу, зв'язування Fc-рецептора або будь-яка їх комбінація.

CH3-домен, який може утворювати константну область імуноглобуліну CD3-зв'язуючого поліпептиду згідно із даним винаходом, може являти собою CH3-домен імуноглобуліну дикого типу або змінений CH3-домен імуноглобуліну з певних класів і підкласів імуноглобуліну (*наприклад*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM) різних видів (включаючи людину, мишу, щура та інших ссавців). У певних варіантах реалізації CH3-домен являє собою CH3-домен людського імуноглобуліну дикого типу, такий як CH3-домени дикого типу людського IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM, наведені у SEQ ID NO:116, 208-210, 204-207 і 212 відповідно у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання). У певних варіантах реалізації домен CH3-домен являє собою CH3-домен дикого типу людського IgG1, наведений у SEQ ID NO:116, у US 2013/0129723 (зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання). У певних варіантах реалізації CH3-домен являє собою змінений CH3-домен людського імуноглобуліну, такий як змінений CH3-домен на основі або отриманий з CH3-домену дикого типу людських IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE або IgM антитіл. Наприклад, змінений CH3-домен може являти собою CH3-домен людського IgG1 з однією або двома мутаціями у позиціях H433 і N434 (позиції пронумеровані відповідно до нумерації EU). Мутації у таких позиціях можуть бути залучені у фіксацію комплементу. У певних інших варіантах реалізації змінений CH3-домен може являти собою CH3-домен людського IgG1, але з однією або двома амінокислотними замінами у позиції F405 або Y407. Амінокислоти у цих позиціях залучені у взаємодію з іншим CH3-доменом. У певних варіантах реалізації змінений CH3-домен може являти собою змінений CH3-домен людського IgG1 з вилученим останнім лізином. Приклади зміненого людського CH3-домену наведено у SEQ ID NO:761 у US 2013/0129723 (зазначену послідовність включено у цей документ за допомогою посилання).

У певних варіантах реалізації CD3-зв'язуючі поліпептиди, що утворюють поліпептидний гетеродимер, містять пару CH3, яка містить так звані мутації «виступ-у-западину» (*дивіться* Marvin and Zhu, Acta Pharmacologica Sinica 26:649-58, 2005; Ridgway *et al.*, Protein Engineering 9:617-21, 1966). Якщо говорити конкретніше, мутації можуть бути внесені у кожний з двох CH3-доменів кожного поліпептидного ланцюга так, щоб необхідність стеричної комплементарності для зв'язування CH3/CH3 змушувала ці два CH3-домени зв'язуватися один з одним. Наприклад,

CH3-домен у одноланцюговому поліпептиді поліпептидного гетеродимера може містити мутацію T366W (мутація «виступу», яка заміщує невелику амінокислоту більшою), а CH3-домен у іншому одноланцюговому поліпептиді поліпептидного гетеродимера може містити мутацію Y407A (мутація «западини», яка заміщує велику амінокислоту меншою). Інші приклади мутацій виступ-у-западину включають (1) мутацію T366Y в одному CH3-домені та Y407T в іншому CH3-домені, і (2) мутацію T366W в одному CH3-домені та мутації T366S, L368A і Y407V в іншому CH3-домені.

CH4-домен, який може утворювати константну область імуноглобуліну CD3-зв'язуючих поліпептидів згідно із даним винаходом, може являти собою CH4-домен імуноглобуліну дикого типу або змінений CH4-домен імуноглобуліну з молекул IgE або IgM. У певних варіантах реалізації CH4-домен являє собою CH4-домен людського імуноглобуліну дикого типу, такий як CH4-домени дикого типу молекул людського IgE або IgM, наведені у SEQ ID NO:213 і 214 відповідно у US 2013/0129723 (зазначені послідовності включено у цей документ за допомогою посилання). У певних варіантах реалізації CH4-домен являє собою змінений CH4-домен людського імуноглобуліну, такий як змінений CH4-домен на основі або отриманий з CH4-домену молекул людського IgE або IgM, які мають мутації, що підвищують або знижують імунологічну активність, пов'язану з Fc-областю IgE або IgM.

У певних варіантах реалізації константна область імуноглобуліну CD3-зв'язуючих поліпептидів згідно із даним винаходом містить комбінацію доменів CH2, CH3 або CH4 (*тобто* більше, ніж один домен константної області вибраний з CH2, CH3 і CH4). Наприклад, константна область імуноглобуліну може містити домени CH2 і CH3 або домени CH3 і CH4. У певних інших варіантах реалізації константна область імуноглобуліну може містити два домени CH3 і не містити домени CH2 або CH4 (*тобто* тільки два або більше CH3). Декілька доменів константної області, які утворюють константну область імуноглобуліну, можуть мати основу у вигляді або бути отримані з однієї й тієї самої молекули імуноглобуліну або одного й того самого класу або підкласу молекул імуноглобуліну. У певних варіантах реалізації константна область імуноглобуліну являє собою IgG CH2CH3 (*наприклад*, IgG1 CH2CH3, IgG2 CH2CH3 і IgG4 CH2CH3) і може бути людською (*наприклад*, такою, що належить людському IgG1, IgG2 і IgG4) CH2CH3. Наприклад, у певних варіантах реалізації константна область імуноглобуліну містить (1) домени CH2 і CH3 дикого типу людського IgG1, (2) CH2 людського IgG1 із заміною N297A (*тобто* CH2 (N297A)) і CH3 дикого типу людського IgG1 або (3) CH2 (N297A) людського IgG1 і змінений CH3 людського IgG1 з вилученням останнього лізину.

В альтернативному варіанті декілька доменів константної області можуть мати основу у вигляді або бути отримані з різних молекул імуноглобуліну або різних класів або підкласів молекул імуноглобуліну. Наприклад, у певних варіантах реалізації константна область імуноглобуліну містить як домен CH3 людського IgM, так і домен CH3 людського IgG1. Декілька доменів константної області, які утворюють константну область імуноглобуліну, можуть бути безпосередньо зв'язані разом або можуть бути зв'язані один з одним за допомогою однієї або більше (*наприклад*, приблизно 2-10) амінокислот.

Приклади константних областей імуноглобуліну наведено у SEQ ID NO:305-309, 321, 323, 341, 342 і 762 у US 2013/0129723 (вказані послідовності включено у цей документ за допомогою посилання).

У певних варіантах реалізації константні області імуноглобуліну обох CD3-зв'язуючих поліпептидів поліпептидного гомодимера або гетеродимера ідентичні одна з однією. У певних інших варіантах реалізації константна область імуноглобуліну одного поліпептидного ланцюга гетеродимерного білка відрізняється від константної області імуноглобуліну іншого поліпептидного ланцюга гетеродимера. Наприклад, одна константна область імуноглобуліну гетеродимерного білка може містити CH3-домен з мутацією «виступу», тоді як інша константна область імуноглобуліну гетеродимерного білка може містити CH3-домен з мутацією «западини».

Цей винахід відноситься до CD3-зв'язуючих білків і поліпептидів, які можуть містити будь-яку з послідовностей, наведених у Таблиці 14. Амінокислотні послідовності для поліпептидних конструкцій можуть містити або не містити сигнальні послідовності. CD3-зв'язуючі білки можуть містити будь-які CD3-зв'язуючі домени, описані вище. У деяких аспектах CD3-зв'язуючі білки містять гуманізовані амінокислотні послідовності V_H або V_L або їх обидві.

Приклади біспецифічних CD3-зв'язуючих поліпептидів наведені у Таблицях 12 і 13. Такі приклади включають анти-PSMA x анти-CD3 зв'язуючі молекули (SEQ ID NO:62, 64, 66 і 68), анти-CD37 x анти-CD3 зв'язуючі молекули (SEQ ID NO:72, 74, 76, 78, 80 і 82), анти-ROR1 x анти-CD3 зв'язуючі молекули (SEQ ID NO:100, 104, 108, 112, 116 і 120) і анти-CD123 x анти-CD3 зв'язуючі молекули (SEQ ID NO:197 і 198).

CD3-зв'язуючі молекули можна отримати, використовуючи підкладки, як у загальному випадку описано у US 2013/0129723 і US 2013/0095097, які в повному об'ємі включено у цей документ за допомогою посилання. CD3-зв'язуючі білки можуть містити два неідентичні поліпептидні ланцюги, при цьому кожен поліпептидний ланцюг містить домен гетеродимеризації імуноглобуліну. Домени гетеродимеризації імуноглобуліну, що стикуються, є різними. В одному варіанті реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить CH1-домен або його похідне. В одному варіанті реалізації домен гетеродимеризації імуноглобуліну містить CL-домен або його похідне. В одному варіанті реалізації CL-домен представлений ізотипами Cκ або Cλ або їх похідними.

Цей винахід також включає нуклеїнові кислоти (*наприклад*, ДНК або РНК), які кодують CD3-зв'язуючі домени, білки або поліпептиди, описані у цьому документі, або один або більше поліпептидних ланцюгів гомодимерного або гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка, описаного у цьому документі. Нуклеїнові кислоти згідно з винаходом включають нуклеїнові кислоти, що містять область, яка по суті ідентична полінуклеотиду, наведеному у Таблиці 14, *вище*. У певних варіантах реалізації нуклеїнова кислота відповідно до даного винаходу має щонайменше приблизно 80 %, як правило, щонайменше приблизно 90 % і ще частіше щонайменше приблизно 95 % або щонайменше приблизно 98 % ідентичності з кодуючим поліпептид полінуклеотидом, наведеним у Таблиці 14. Нуклеїнові кислоти згідно з винаходом також включають комплементарні нуклеїнові кислоти. У деяких випадках послідовності стають повністю комплементарними (без розбіжностей) у разі вирівнювання. В інших випадках у послідовностях може бути до приблизно 20 % розбіжності. У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані нуклеїнові кислоти, які кодують, як перший, так і другий ланцюги гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка згідно з винаходом. Запропоновані у цьому документі нуклеїнові кислоти можна отримувати, використовуючи оптимізацію кодонів, виродження послідовностей, «тихі» мутації та інші ДНК-технології для оптимізації експресії у конкретному хазяїні, а даний винахід включає такі модифікації послідовностей.

Цей винахід відноситься до виділеної молекули нуклеїнової кислоти, яка кодує CD3-зв'язуючі домени, білки та поліпептиди (або їх частини), описані у цьому документі, причому вказана молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну послідовність, наведену у SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 або 59.

Полінуклеотидні молекули, які містять необхідну полінуклеотидну послідовність, розмножують, поміщаючи молекулу у вектор. Використовують вірусні та невірусні вектори, включаючи плазміди. Вибір плазміди залежить від типу клітини, у якій потрібне розмноження, і цілі розмноження. Деякі вектори застосовують для ампліфікації та отримання великих кількостей необхідної послідовності ДНК. Інші вектори підходять для експресії в клітинах у культурі. Інші вектори підходять для перенесення та експресії в клітинах в організмі тварини або людини. Вибір відповідного вектора входить до компетенції фахівця у цій галузі техніки. Багато таких векторів доступні на комерційній основі. Частковий або повнорозмірний полінуклеотид вставляють у вектор, як правило, за допомогою приєднання ДНК-лігази до розщеплюваної рестрикційними ферментами ділянки у векторі. В альтернативному варіанті необхідну нуклеотидну послідовність можна вставити шляхом гомологічної рекомбінації *in vivo*. Як правило, це здійснюють шляхом приєднання областей гомології до вектора з боків необхідної нуклеотидної послідовності. Області гомології додають, наприклад, за допомогою лігування олігонуклеотидів або за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням праймерів, що містять як область гомології, так і частину необхідної нуклеотидної послідовності.

Для експресії можна використовувати експресійну касету або систему. Щоб експресувати нуклеїнову кислоту, яка кодує описаний у цьому документі поліпептид, молекулу нуклеїнової кислоти, що кодує поліпептид, функціонально зв'язану з регуляторними послідовностями, які регулюють експресію транскрипції в експресійному векторі, вносять у клітину-хазяїна. Окрім регуляторних послідовностей транскрипцій, таких як промотори та енхансери, експресійні вектори можуть містити трансляційні регуляторні послідовності та маркерний ген, який зручно використовувати для відбору клітин, що несуть експресійний вектор. Генний продукт, що кодується полінуклеотидом згідно з винаходом, експресують у будь-якій зручній експресійній системі, включаючи, наприклад, системи бактерій, дріжджів, комах, амфібій і ссавців. В експресійному векторі полінуклеотид, який кодує поліпептид, відповідним чином зв'язаний з регуляторною послідовністю, щоб отримати необхідні експресійні властивості. Ці послідовності включають промотори, енхансери, термінатори, оператори, репресори та індуктори. Промотори можуть бути регульованими (*наприклад*, промотор з індукованого стероїдами вектора pIND (Invitrogen)) або конститутивними (*наприклад*, промотори з ЦМВ, SV40, фактора елонгації або

послідовностей ДКП). Вони зв'язані з необхідною нуклеотидною послідовністю за допомогою описаних вище методів зв'язування з векторами. Можна використовувати будь-які відомі у цій галузі техніки методи. Відповідно, у загальному випадку експресійний вектор забезпечуватиме область ініціації транскрипції та трансляції, яка може бути індуцибельною або конститутивною, причому кодуюча область функціонально зв'язана під транскрипційним управлінням з боку області ініціації транскрипції та області термінації транскрипції та трансляції.

Експресійну касету («експресійну одиницю») можна вносити у безліч векторів, *наприклад*, плазміду, BAC, YAC, бактеріофаг, такий як лямбда, P1, M13, і таке інше, рослинні або тваринні вірусні вектори (*наприклад*, вектори на основі ретровірусів, аденовірусні вектори) і тому подібні, причому вектори зазвичай характеризуються здатністю забезпечувати відбір клітин, які містять експресійні вектори. Вектори можуть забезпечувати позахромосомну підтримку, зокрема, у разі плазмід або вірусів, або інтеграцію у хромосому хазяїна. У разі потреби позахромосомної підтримки забезпечують початкову послідовність для реплікації плазміди, яка може характеризуватися низькою або високою кількістю копій. Для проведення відбору доступний широкий спектр маркерів, зокрема тих, які захищають від токсинів, конкретніше, від антибіотиків. Конкретний вибраний маркер вибирають відповідно до природи організму-хазяїна, при цьому у деяких випадках може використовуватися комплементація з ауксотрофними хазяями. У разі внесення ДНК-конструкції можна використовувати будь-який зручний спосіб, включаючи, наприклад, кон'югацію, бактеріальну трансформацію, осадження ДНК кальцієм, електропорацію, злиття, трансфекцію, інфікування вірусними векторами, біолістику та таке інше. Цей винахід відноситься до експресійного вектора, який містить сегмент нуклеїнової кислоти, причому вказаний сегмент нуклеїнової кислоти може містити нуклеотидну послідовність, наведену у SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 або 59.

Відповідно, білки для застосування у рамках даного винаходу можна отримувати у генетично сконструйованих клітинах-хазяях відповідно до традиційних методик. Придатними клітинами-хазяями, є ті типи клітин, які можна трансформувати або трансфікувати екзогенною ДНК і вирощувати у культурі, і включають бактерії, клітини грибів і культивовані клітини вищих еукаріотів (включаючи культивовані клітини багатоклітинних організмів), зокрема культивовані клітини ссавців. Методики для проведення маніпуляцій з клонованими молекулами ДНК і внесення екзогенної ДНК у різні клітини-хазяїв описані у Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001) і Ausubel *et al.*, *Short Protocols in Molecular Biology* (4th ed., John Wiley & Sons, 1999).

Наприклад, для рекомбінантної експресії описаного у цьому документі гомодимерного CD3-зв'язуючого білка, який містить два ідентичні CD3-зв'язуючі поліпептиди, експресійний вектор у загальному випадку міститиме сегмент нуклеїнової кислоти, який кодує CD3-зв'язуючий поліпептид, функціонально зв'язаний з промотором. Для рекомбінантної експресії гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка, який містить різні перший та другий поліпептидні ланцюги, перший та другий поліпептидні ланцюги можуть спільно експресуватися з двох окремих векторів у клітині-хазяїні для експресії цілого гетеродимерного білка. В альтернативному варіанті для експресії гетеродимерних CD3-зв'язуючих білків перший та другий поліпептидні ланцюги спільно експресуються з різних експресійних одиниць в одному векторі у клітині-хазяїні для експресії цілого гетеродимерного білка. Експресійний (-і) вектор (-и) вносять у клітину-хазяїна традиційними методами, а потім культивують трансфіковані клітини традиційними методами, щоб отримати кодований (-і) поліпептид (-и) для отримання відповідного CD3-зв'язуючого білка.

Для направлення рекомбінантного білка у секреторний шлях клітини-хазяїна в експресійному векторі забезпечують секреторну сигнальну послідовність (також відому як лідерна послідовність). Секреторна сигнальна послідовність може бути послідовністю нативної форми рекомбінантного білка або може бути отримана з іншого секретованого білка *de novo*. Секреторна сигнальна послідовність функціонально зв'язана з послідовністю ДНК, що кодує поліпептид, *тобто* дві послідовності зв'язані у правильній рамці зчитування та розташовані так, щоб направляти тільки що синтезований білок у секреторний шлях клітини-хазяїна. Секреторні сигнальні послідовності зазвичай розташовані 5' щодо послідовності ДНК, яка кодує поліпептид, що представляє інтерес, хоча деякі сигнальні послідовності можуть розташовуватися у іншому місці послідовності ДНК, що представляє інтерес (*дивіться, наприклад*, Welch *et al.*, патент США № 5037743; Holland *et al.*, патент США № 5143830). У певних варіаціях секреторна сигнальна послідовність для застосування відповідно до даного винаходу має амінокислотну послідовність MEAPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO:195).

Культивовані клітини ссавців є придатними хазяями для отримання рекомбінантних білків для застосування у рамках даного винаходу. Способи внесення екзогенної ДНК у клітини-хазяїв ссавців включають опосередковану фосфатом кальцію трансфекцію (Wigler *et al.*, *Cell* 14:725, 1978; Corsaro and Pearson, *Somatic Cell Genetics* 7:603, 1981: Graham and Van der Eb, *Virology* 52:456, 1973), електропорацію (Neumann *et al.*, *EMBO J.* 1:841-845, 1982), опосередковану ДЕАЕ-декстраном трансфекцію (Ausubel *et al.*, *вище*) й опосередковану ліпосомами трансфекцію (Hawley-Nelson *et al.*, *Focus* 15:73, 1993; Ciccarone *et al.*, *Focus* 15:80, 1993). Отримання рекомбінантних поліпептидів у культивованих клітинах ссавців описане, наприклад, у Levinson *et al.*, патент США № 4713339; Hagen *et al.*, патент США № 4784950; Palmiter *et al.*, патент США № 4579821; і Ringold, патент США № 4656134. Приклади придатних клітин-хазяїв ссавців включають клітини нирки Африканської зеленої мавпи (Vero; ATCC CRL 1587), клітини первинної нирки людини (293-HEK; ATCC CRL 1573), клітини нирки новонародженого хом'яка (BHK-21, BHK-570; ATCC CRL 8544, ATCC CRL 10314), клітини нирки собаки (MDCK; ATCC CCL 34), клітини яєчника китайського хом'яка (CHO-K1; ATCC CCL61; CHO DG44; CHO DXB11 (Hyclone, Logan, UT); також дивіться, наприклад, Chasin *et al., Som. Cell. Molec. Genet.* 12: 555, 1986)), пітуіцити щура (GH1; ATCC CCL82), клітини HeLa S3 (ATCC CCL2.2), клітини гепатоми щурів (H-4-II-E; ATCC CRL 1548) SV40- трансформовані клітини нирки мавпи (COS-1; ATCC CRL 1650) і клітини ембріона миші (NIH-3T3; ATCC CRL 1658). Додаткові придатні лінії клітин відомі у цій галузі техніки та доступні із загальнодоступних депозитаріїв, таких як Американська колекція типових культур, Манассас, Віргінія. Можна використовувати сильні транскрипційні промотори, такі як промотори з SV-40 або цитомегаловірусу. Дивіться, наприклад, патент США № 4956288. Інші придатні промотори включають промотори з генів металотіонеїну (патенти США № 4579821 і 4601978) і аденовірусний основний пізній промотор.

Відбір за чутливістю до лікарського препарату у загальному випадку використовують для відбору культивованих клітин ссавців, у яких була внесена стороння ДНК. Такі клітини зазвичай називаються «трансфектантами». Клітини, які культивували у присутності селективного агента та які здатні передавати ген, що представляє інтерес, своєму потомству, називаються «стабільними трансфектантами». Приклади селективних маркерів включають ген, який кодує стійкість до антибіотика неоміцину, що дозволяє проводити відбір у присутності неоміцинового лікарського препарату, такого як G-418 або йому подібного; ген gpt для ксантин-гуанін фосфорибозилтрансферази, яка забезпечує ріст клітин-хазяїв у присутності мікофенолової кислоти/ксантину; і маркери, які забезпечують стійкість до зеоцину, блеоміцину, бластоцидину та гігроміцину (*дивіться, наприклад*, Gatignol *et al., Mol. Gen. Genet.* 207:342, 1987; Drocourt *et al., Nucl. Acids Res.* 18:4009, 1990). Селекційні системи також можна використовувати для підвищення рівня експресії гена, який представляє інтерес, що називається «ампліфікацією». Ампліфікацію здійснюють, культивуючи трансфектанти у присутності низького рівня селективного агента, а потім підвищуючи кількість селективного агента, щоб відібрати клітини, які виробляють високі рівні продуктів внесених генів. Прикладом ампліфікованого селективного маркера є дигідрофолатредуктаза, яка забезпечує стійкість до метотрексату. Також можна використовувати інші гени стійкості до лікарських препаратів (*наприклад*, стійкості до гігроміцину, множинної лікарської резистентності, пуроміцин ацетилтрансферази).

В якості хазяїв також можна використовувати клітини інших вищих еукаріотів, включаючи клітини комах, клітини рослин і клітини птахів. Застосування *Agrobacterium rhizogenes* в якості вектора для експресії генів у клітинах рослин було описано у Sinkar *et al.*, *J. Biosci. (Bangalore)* 11:47-58, 1987. Трансформація клітин комах і отримання у них сторонніх поліпептидів описані у Guarino *et al.*, US 5162222 і WO 94/06463.

Клітини комах можна інфікувати рекомбінантним бакуловірусом, зазвичай отримуваним з вірусу ядерного поліедрозу *Autographa californica* (AcNPV). *Дивіться* King and Possee, *The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide* (Chapman & Hall, London); O'Reilly *et al.*, *Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual* (Oxford University Press., New York 1994); і *Baculovirus Expression Protocols. Methods in Molecular Biology* (Richardson ed., Humana Press, Totowa, NJ, 1995). Рекомбінантний бакуловірус також можна отримувати, використовуючи систему на основі транспозонів, описану у Luckow *et al.* (*J. Virol.* 67:4566-4579, 1993). Ця система, в якій використовуються вектори перенесення, доступна на комерційній основі у формі набору (набір BAC-TO-BAC; Life Technologies, Gaithersburg, MD). Вектор перенесення (*наприклад*, PFASTBAC1; Life Technologies) містить транспозон Tn7 для переміщення ДНК, яка кодує білок, що представляє інтерес, у геном бакуловірусу, що знаходиться в *E. coli* у вигляді великої плазміди, званої «бакмідою». *Дивіться* Hill-Perkins and Possee, *J. Gen. Virol.* 71:971-976, 1990; Bonning *et al.*, *J. Gen. Virol.* 75:1551-1556, 1994; і Chazenbalk and Rapoport, *J. Biol. Chem.* 270:1543-1549, 1995. Крім того, вектори перенесення можуть включати злиття в рамці з ДНК,

яка кодує подовження поліпептиду або афінну мітку, як описано вище. Використовуючи відомі у цій галузі техніки методики, вектор перенесення, який містить послідовність ДНК, що кодує білок, трансформують у клітини-хазяїв *E. coli* і проводять скринінг клітин щодо бакмід, які містять переривчастий ген lacZ, що свідчить про наявність рекомбінантного бакуловірусу. ДНК бакміди, що містить геном рекомбінантного бакуловірусу, виділяють, використовуючи загальноприйняті методики, і використовують, щоб трансфікувати клітини *Spodoptera frugiperda*, такі як клітини Sf9. Після цього виробляється рекомбінантний вірус, який експресує білок, що представляє інтерес. Запаси рекомбінантних вірусів створюють способами, зазвичай використовуваними у цій галузі техніки.

У випадку отримання білка рекомбінантний вірус використовують, щоб інфікувати клітини-хазяїв, як правило, лінію клітин, отриману від трав'яної совки, *Spodoptera frugiperda* (*наприклад*, клітини Sf9 або Sf21) або *Trichoplusia ni* (*наприклад*, клітини HIGH FIVE; Invitrogen, Carlsbad, CA). *У загальному випадку дивіться* Glick and Pasternak, *Molecular Biotechnology, Principles & Applications of Recombinant DNA* (ASM Press, Washington, D.C., 1994). *Також дивіться* патент США № 5300435. Для вирощування та підтримки клітин використовують безсироваткові середовища. Придатні композиції середовищ відомі у цій галузі техніки та можуть бути придбані у комерційних постачальників. Клітини вирощують, починаючи з щільності інокуляції, що становить приблизно 2-5 x 10^5 клітин, до щільності, що становить 1-2 x 10^6 клітин, і у цей момент часу додають запас рекомбінантного вірусу за множинності зараження (MOI), що складає від 0,1 до 10, звичайно близько 3. Використовувані процедури у загальному випадку описані в доступному лабораторному керівництві (*дивіться, наприклад*, King and Possee, *вище*; O'Reilly *et al.*, *вище*; Richardson, *вище*).

У рамках даного винаходу також можна використовувати клітини грибів, включаючи клітини дріжджів. У цьому відношенні клітини дріжджів включають, наприклад, *Saccharomyces cerevisiae, Pichia pastoris* і *Pichia methanolica*. Способи трансформації клітин *S. cerevisiae* екзогенною ДНК і отримання з них рекомбінантних поліпептидів описані, наприклад, у Kawasaki, патент США № 4599311; Kawasaki *et al.*, патент США № 4931373; Brake, патент США № 4870008; Welch *et al.*, патент США № 5037743; і Murray *et al.*, патент США № 4845075. Трансформовані клітини відбирають за фенотипом, який визначається селективним маркером, зазвичай стійкості до лікарських препаратів або здатності до росту у відсутності конкретної поживної речовини (*наприклад*, лейцину). Прикладом векторної системи для застосування у *Saccharomyces cerevisiae* є векторна система *POT1*, описана у Kawasaki *et al.* (патент США № 4931373), яка дозволяє проводити відбір трансформованих клітин шляхом вирощування у середовищі, що містить глюкозу. Придатні промотори та термінатори для застосування в дріжджах включають отримані з генів гліколітичних ферментів (*дивіться, наприклад*, Kawasaki, патент США № 4599311; Kingsman *et al.*, патент США № 4615974; і Bitter, патент США № 4977092) і генів алкогольдегідрогенази. *Дивіться також* патенти США № 4990446; 5063154; 5139936; і 4661454. Трансформаційні системи для інших дріжджів, включаючи *Hansenula polymorpha, Schizosaccharomyces pombe, Kluyveromyces lactis, Kluyveromyces fragilis, Ustilago maydis, Pichia pastoris, Pichia methanolica, Pichia guillermondii* і *Candida maltosa,* відомі у цій галузі техніки. *Дивіться, наприклад*, Gleeson *et al.*, *J. Gen. Microbiol.* 132:3459-3465, 1986; Cregg, патент США № 4882279; і Raymond *et al.*, *Yeast* 14:11-23, 1998. Клітини *Aspergillus* можна використовувати відповідно до способів згідно McKnight *et al.*, патент США № 4935349. Способи трансформації *Acremonium chrysogenum* описані у Sumino *et al.*, патент США № 5162228. Способи трансформації Neurospora описані у Lambowitz, патент США № 4486533. Отримання рекомбінантних білків у *Pichia methanolica* описане у патентах США № 5716808; 5736383; 5854039; і 5888768.

Прокаріотичні клітини-хазяї, включаючи штами бактерій *Escherichia coli, Bacillus* і інших родів, також є придатними клітинами-хазяями у рамках даного винаходу. Методи трансформації цих хазяїв й експресії сторонніх послідовностей ДНК, клонованих у них, добре відомі у цій галузі техніки (*дивіться, наприклад*, Sambrook and Russell, *вище*). У разі експресії рекомбінантного білка у бактеріях, таких як *E. coli*, білок може утримуватися у цитоплазмі, як правило, у вигляді нерозчинних гранул, або може бути направлений у периплазмовий простір бактеріальною послідовністю секреції. У першому випадку клітини лізують, а гранули відновлюють і денатурують, використовуючи, наприклад, ізотіоціанат гуанідину або сечовину. Потім можна провести повторне згортання та димеризацію денатурованого білка шляхом розведення денатуранту, наприклад, за допомогою діалізу проти розчину сечовини та комбінації відновленого та окисненого глутатіону, з подальшим діалізом проти сольового буферного розчину. В альтернативному варіанті білок можна відновити з цитоплазми у розчинній формі та виділити без застосування денатурантів. Білок відновлюють з клітини у вигляді водного

екстракту, наприклад, у фосфатно-сольовому буфері. Щоб провести захоплення білка, що представляє інтерес, екстракт застосовують безпосередньо до хроматографічного середовища, такого як колонка з імобілізованим антитілом або гепарином-сефарозою. Секретовані білки можна відновити з периплазмового простору у розчинній і функціональній формі шляхом руйнування клітин (за допомогою, наприклад, обробки ультразвуком або застосування осмотичного шоку) для вивільнення вмісту периплазмового простору та відновлення білка, тим самим усуваючи необхідність у денатурації та повторному згортанні. Антитіла, включаючи одноланцюгові антитіла, можна отримувати у бактеріальних клітинах-хазяях відповідно до відомих способів. *Дивіться, наприклад*, Bird *et al.*, *Science* 242:423-426, 1988; Huston *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883, 1988; і Pantoliano *et al.*, *Biochem.* 30:10117-10125, 1991.

Трансформовані або трансфіковані клітини-хазяїв культивують відповідно до традиційних процедур у культуральному середовищі, яке містить поживні речовини та інші компоненти, необхідні для росту вибраних клітин-хазяїв. У цій галузі техніки відомо безліч відповідних середовищ, включаючи визначені середовища та комплексні середовища, які зазвичай містять джерело вуглецю, джерело азоту, незамінні амінокислоти, вітаміни та мінерали. Середовища також можуть містити такі компоненти, як фактори росту або сироватка, у разі потреби. У загальному випадку середовище для росту забезпечує відбір клітин, що містять додану екзогенним чином ДНК, наприклад, шляхом відбору за чутливістю до лікарського препарату або створення нестачі незамінної поживної речовини, що доповнюється селективним маркером, який несе експресійний вектор, або який спільно трансфікований у клітину-хазяїна.

CD3-зв'язуючі білки можна очищати традиційними способами білкового очищення, як правило, за допомогою комбінації хроматографічних методів. *У загальному випадку дивіться Affinity Chromatography: Principles & Methods* (Pharmacia LKB Biotechnology, Uppsala, Sweden, 1988); Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice* (Springer-Verlag, New York 1994). Білки, що містять Fc-область імуноглобуліну, можна очищати за допомогою афінної хроматографії на імобілізованому протеїні A або протеїні G. Додаткові етапи очищення, такі як гель-фільтрація, можна використовувати, щоб отримати необхідний рівень очищення або щоб забезпечити знесолювання, заміну буфера та таке інше.

Описані у цьому документі CD3-зв'язуючі молекули можна використовувати у способі лікування суб'єкта (наприклад, людини або відмінного від людини примату) або для виробництва медикаменту для лікування суб'єкта. У загальному випадку такі способи включають введення суб'єкту, що потребує такого лікування, описаного у цьому документі CD3-зв'язуючого білка.

Описані у цьому документі CD3-зв'язуючі молекули можна використовувати у способі лікування суб'єкта (наприклад, людини або відмінного від людини примату) або для виробництва медикаменту для лікування суб'єкта. У загальному випадку такі способи включають введення суб'єкту, що потребує такого лікування, описаного у цьому документі CD3-зв'язуючого білка. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий білок має щонайменше одну ефекторну функцію, вибрану з антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) і комплементзалежної цитотоксичності (КЗЦ), так, що CD3-зв'язуючий білок індукує АЗКЦ і/або КЗЦ проти клітин, що експресують CD3, в організмі суб'єкта.

У деяких аспектах у даному винаході запропоновані способи лікування суб'єкта з порушенням, що характеризується надекспресією CD3. В одному випадку моноспецифічний CD3-зв'язуючий поліпептид вводять пацієнту, що страждає від аутоімунного захворювання (наприклад, ревматоїдного артриту). У певних варіаціях запропонований у цьому документі CD3-зв'язуючий білок можна застосовувати для модуляції функції та поведінки Т-клітин, забезпечуючи, таким чином, терапевтичне лікування опосередкованого Т-клітинами захворювання, включаючи аутоімунні або запальні захворювання, в яких Т-клітини відіграють істотну роль. Оскільки CD3-зв'язуючі білки згідно із даним винаходом не активують Т-клітини і/або не індукують вивільнення цитокінів, вони мають перевагу у порівнянні з іншими молекулами, спрямованими проти комплексу ТКР (наприклад, анти-CD3 антитілами) щодо того, що для них не характерні або характерні знижені побічні явища, такі як синдром вивільнення цитокінів і гостра токсичність. В іншому випадку CD3-зв'язуючий поліпептид вводять суб'єкту перед проведенням трансплантації органу.

В іншому аспекті у даному винаході запропонований спосіб лікування порушення, що характеризується надекспресією пухлинного антигена, такого як рак. Приклади пухлинних антигенів, які можуть розпізнаватися біспецифічними CD3-зв'язуючими білками, включають PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, глікопротеїновий антиген A33 (gpA33) і CEA. У загальному випадку такі способи включають введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості CD3-зв'язуючого білка, що містить другий

зв'язуючий домен, який зв'язує пухлинний антиген, як описано у цьому документі. У деяких варіантах реалізації CD3-зв'язуючий білок індукує перенаправлену Т-клітинну цитотоксичність (ПТКЦ) проти клітин, які експресують пухлинний антиген, у суб'єкта. Приклади видів раку, які піддаються лікуванню відповідно до даного винаходу, включають, наприклад рак простати, колоректальний рак, нирково-клітинну карциному, рак сечового міхура, рак слинової залози, рак підшлункової залози, рак яєчника, недрібноклітинний рак легені, меланому, рак молочної залози (наприклад, тричі негативний рак молочної залози), рак надниркової залози, мантійноклітинну лімфому, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, неходжкінську лімфому, гострий мієлоцитарний лейкоз (ГМЛ), В-лімфоїдний лейкоз, бластне новоутворення з плазмацитоїдних дендритних клітин (БНПДК) і лейкоз ворсистих клітин.

У винаході також запропоновані способи лікування раку або аутоімунного порушення, які включають введення пацієнту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості композицій або CD3-зв'язуючих поліпептидів, описаних у цьому документі.

У деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб лікування пацієнта з раком, який включає введення пацієнту CD3-зв'язуючого поліпептиду, який специфічно зв'язується з людським CD3 і містить варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну та варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну; причому варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка (a) щонайменше на близько 93 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:88; або (b) щонайменше на близько 94 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:89; а варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на близько 82 % ідентична, щонайменше на близько 85 % ідентична, щонайменше на близько 87 % ідентична, щонайменше на близько 90 % ідентична, щонайменше на близько 92 % ідентична, щонайменше на близько 95 % ідентична, щонайменше на близько 97 % ідентична, щонайменше на близько 98 % ідентична або щонайменше на близько 99 % ідентична амінокислотній послідовності у SEQ ID NO:86.

У деяких варіантах реалізації для здійснення способів лікування та застосувань, описаних у цьому документі, CD3-зв'язуючий білок доставляють способом, що узгоджується з традиційними методиками, пов'язаними з веденням захворювання або порушення, для якого передбачено лікування. Відповідно до описаного у цьому документі винаходу терапевтично ефективну кількість CD3-зв'язуючого білка вводять суб'єкту, що потребує такого лікування, впродовж часу та в умовах, достатніх для попередження або лікування захворювання або порушення.

Суб'єкти для введення описаних у цьому документі CD3-зв'язуючих білків включають пацієнтів з високим ризиком розвитку конкретного порушення, а також пацієнтів, у яких є присутнім таке порушення. Як правило, суб'єкту був поставлений діагноз порушення, для якого передбачено лікування. Крім того, під час курсу лікування можна проводити спостереження суб'єктів щодо будь-якої зміни в порушенні (*наприклад*, щодо збільшення або зменшення клінічних симптомів порушення). Також у деяких варіаціях суб'єкт не страждає від іншого порушення, що вимагає лікування, яке включає націлювання на клітини, які експресують CD3.

У разі профілактичного застосування фармацевтичні композиції або медикаменти вводять пацієнту, сприйнятливому або будь-яким іншим чином схильному до ризику появи конкретного порушення, у кількості, достатній для усунення або зниження ризику або уповільнення початку порушення. У разі терапевтичного застосування композиції або медикаменти вводять пацієнту з підозрою або який вже страждає від такого порушення у кількості, достатній для лікування або, щонайменше часткового пригнічення, симптомів порушення та його ускладнень. Кількість, необхідна для цього, називається у цьому документі терапевтично ефективною дозою або кількістю. Як у профілактичному, так і в терапевтичному режимах агенти зазвичай вводять у декількох дозуваннях, поки не буде досягнута достатня відповідь. Як правило цю відповідь відстежують і застосовують повторні дози у разі послаблення необхідної відповіді.

Для виявлення пацієнтів для лікування відповідно до способів згідно з винаходом можна застосовувати загальноприйняті методи досліджень для визначення факторів ризику, пов'язаних з конкретними порушеннями, або для визначення статусу існуючого порушення, виявленого у суб'єкта. Такі способи можуть включати, наприклад, визначення того, чи є у індивіда родичі, у яких було діагностовано конкретне порушення. Методи досліджень також можуть включати, наприклад, традиційні дослідження для визначення сімейного статусу щодо конкретного порушення, яке має компонент спадковості. Наприклад, також відомо, що різні типи раку мають певні неуспадковні компоненти. Неуспадковні компоненти раку включають,

наприклад, мутації у деякій кількості генів, які є трансформуючими (*наприклад*, Ras, Raf, EGFR, cMet і інші), присутність або відсутність певних молекул HLA і рецепторів пригнічення цитотоксичності (KIR) або механізми, за допомогою яких ракові клітини здатні модулювати імунну супресію клітин на кшталт NK-клітин і Т-клітин, як прямим, так і непрямим чином (*дивіться, наприклад*, Ljunggren and Malmberg, *Nature Rev. Immunol.* 7:329-339, 2007; Boyton and Altmann, *Clin. Exp. Immunol.* 149:1-8, 2007). З цією метою зазвичай можна використовувати нуклеотидні зонди, щоб виявити індивідів, які несуть генетичні маркери, пов'язані з конкретним порушенням, що представляє інтерес. Крім того, у цій галузі техніки відомий широкий спектр імунологічних методів, застосовних для виявлення маркерів конкретного порушення. Наприклад, у цій галузі техніки доступні та добре відомі різні методи імуноаналізу ELISA, в яких використовуються зонди моноклональних антитіл для виявлення антигенів, пов'язаних з конкретними пухлинами. Скринінг можна здійснювати згідно з показаннями за відомої симптоматики, вікових факторах, пов'язаних факторах ризику для пацієнта та таке інше. Ці способи дозволяють лікареві без проблем відібрати для лікування пацієнтів, які мають потребу у способах, описаних у цьому документі. Відповідно до цих способів націлювання на патологічні клітини, які експресують пухлинний антиген, можна здійснювати в якості незалежної програми лікування або в якості супутнього, допоміжного або координованого режиму лікування разом з іншими варіантами лікування.

Для введення CD3-зв'язуючий білок може бути отриманий у складі фармацевтичної композиції. Фармацевтична композиція може містити: (i) CD3-зв'язуючий поліпептид; і (ii) фармацевтично прийнятний носій, розчинник або допоміжну речовину. Фармацевтичну композицію, що містить CD3-зв'язуючий білок, можна готувати відповідно до відомих способів приготування фармацевтично застосовних композицій, в яких терапевтична молекула знаходиться у суміші з фармацевтично прийнятним носієм, розчинником або допоміжною речовиною. Кажуть, що носій є «фармацевтично прийнятним носієм», якщо його введення переноситься пацієнтом, який його приймає. Одним прикладом фармацевтично прийнятного носія є стерильний фосфатно-буферний сольовий розчин. Інші відповідні носії, розчинники або допоміжні речовини добре відомі фахівцям у цій галузі техніки. (*Дивіться, наприклад*, Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company, 19th ed. 1995).) Композиції можуть додатково включати одну або більше допоміжних речовин, консервантів, солюбілізаторів, буферних агентів, альбумін для попередження втрат білка на поверхнях флаконів і таке інше.

Фармацевтична композиція може бути приготована у дозованій формі, вибраній з групи, що складається з: пероральної одиничної дозованої форми, внутрішньовенної одиничної дозованої форми, інтраназальної одиничної дозованої форми, одиничної дозованої форми у вигляді супозиторію, інтрадермальної одиничної дозованої форми, внутрішньом'язової одиничної дозованої форми, внутрішньоочеревинної одиничної дозованої форми, підшкірної одиничної дозованої форми, епідуральної одиничної дозованої форми, під'язикової одиничної дозованої форми та інтрацеребральної одиничної дозованої форми. Пероральна одинична дозована форма може бути вибрана з групи, що складається з: пігулок, пілюль, пластинок, капсул, порошків, льодяників, гранул, розчинів, суспензій, емульсій, сиропів, еліксирів, композицій з уповільненим вивільненням, аерозолів і спреїв.

Фармацевтичну композицію, що містить терапевтичний засіб на основі CD3-зв'язуючого білка, можна вводити суб'єкту у терапевтично ефективній кількості. Відповідно до способів згідно із даним винаходом CD3-зв'язуючий білок можна вводити суб'єктам за допомогою різних шляхів введення, включаючи, наприклад, внутрішньом'язовий, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньосуглобовий, парентеральний, інтраназальний, внутрішньолегеневий, трансдермальний, інтраплевральний, інтратекальний і пероральний шляхи введення. У цілях попередження та лікування антагоніст можна вводити суб'єкту у вигляді однієї болюсної доставки, за допомогою безперервної доставки (*наприклад*, безперервної трансдермальної доставки) впродовж тривалого періоду часу або згідно з протоколом повторного введення (*наприклад*, на щогодинному, щоденному, щотижневому або щомісячному базисі).

У цьому контексті визначення ефективних дозувань, як правило, ґрунтоване на дослідженнях на тваринних моделях з подальшими клінічними дослідженнями на людях і керується визначенням ефективних дозувань і протоколів введення, які істотно знижують появу або тяжкість захворювання суб'єкта у модельних суб'єктів. Ефективні дози композицій згідно із даним винаходом варіюються залежно від багатьох різних факторів, включаючи засоби введення, цільову ділянку, фізіологічний стан пацієнта, чи є пацієнт людиною або твариною, інші медикаменти, що вводяться, чи є лікування профілактичним або терапевтичним, а також

специфічну активність самої композиції та її здатність викликати необхідну відповідь у індивіда. Зазвичай пацієнт є людиною, але у випадку деяких захворювань пацієнт може бути відмінним від людини ссавцем. Як правило, схеми дозування коригують так, щоб забезпечити оптимальну терапевтичну відповідь, *тобто* оптимізувати безпеку та ефективність. Відповідно, терапевтично ефективна кількість також є такою, за якої будь-які небажані побічні явища переважуються сприятливою дією введення описаного у цьому документі CD3-зв'язуючого білка. Для введення CD3-зв'язуючого білка дозування може знаходитися у діапазоні від близько 0,1 мкг до 100 мг/кг або від 1 мкг/кг до близько 50 мг/кг, і зазвичай від 10 мкг до 5 мг/кг маси тіла суб'єкта. У конкретніших варіантах реалізації ефективна кількість агента складає від близько 1 мкг/кг до близько 20 мг/кг, від близько 10 мкг/кг до близько 10 мг/кг або від близько 0,1 мг/кг до близько 5 мг/кг. Дозування у межах цього діапазону можуть бути досягнуті за допомогою одного або деякої кількості введень, включаючи, наприклад, деяку кількість введень на добу або щодобове, щотижневе, раз у два тижні або щомісячне введення. Наприклад, у певних варіаціях схема складається з початкового введення, за яким йде деяка кількість послідовних введень з тижневими або двотижневими інтервалами. Інша схема складається з початкового введення, за яким йде деяка кількість послідовних введень з місячними або двомісячними інтервалами. В альтернативному варіанті введення може здійснюватися на нерегулярному базисі згідно з показаннями на підставі спостережуваних клінічних симптомів порушень.

Дозування фармацевтичної композиції може варіюватися лікарем для підтримання необхідної концентрації у цільовій ділянці. Наприклад, у разі вибору внутрішньовенного способу введення локальна концентрація агента у кровотоку у цільовій тканині може складати приблизно 0,01-50 наномолей композиції на літр, іноді від приблизно 1,0 наномоля на літр до 10, 15 або 25 наномолей на літр, залежно від статусу суб'єкта та передбачуваної вимірюваної відповіді. Більш високі або низькі концентрації можна вибирати на підставі способу доставки, *наприклад*, трансепідермальної доставки та доставки через поверхню слизової оболонки. Дозування також слід коригувати на підставі швидкості вивільнення композиції, що вводиться, *наприклад*, назального спрею та порошку, пероральних або ін'єкційних частинок з уповільненим вивільненням, трансдермальних композицій і *таке інше*. Для досягнення однакового рівня сироваткової концентрації, наприклад, частинки з повільним вивільненням із швидкістю вивільнення 5 наномолей (у стандартних умовах) потрібно було б вводити у дозуванні, приблизно у два рази більшім, ніж частинки із швидкістю вивільнення 10 наномолей.

Анти-CD3 терапевтичний засіб (наприклад, CD3-зв'язуючий білок) також можна вводити у добовому дозуванні, що становить від приблизно 0,001 до приблизно 10 міліграм (мг) на кілограм (мг/кг) маси тіла, переважно застосовувати у вигляді однієї добової дози або розділених доз від двох до шести разів на добу. У разі введення дорослому пацієнту-людині терапевтично ефективну кількість можна вводити у дозах у діапазоні від 0,2 мг до 800 мг на дозу, включаючи, але не обмежуючись цим, 0,2 мг на дозу, 0,5 мг на дозу, 1 мг на дозу, 5 мг на дозу, 10 мг на дозу, 25 мг на дозу, 100 мг на дозу, 200 мг на дозу і 400 мг на дозу, а множинні, зазвичай послідовні добові дози можна вводити впродовж курсу лікування. Анти-CD3 терапевтичний засіб можна вводити у різний час доби. В одному варіанті реалізації оптимальну терапевтичну дозу можна вводити ввечері. В іншому варіанті реалізації оптимальну терапевтичну дозу можна вводити вранці. Загальне добове дозування анти-CD3 терапевтичного засобу може в одному варіанті реалізації знаходитися у діапазоні від близько 1 мг до близько 2 г і часто знаходиться у діапазоні від близько 100 мг до близько 1,5 г, і найчастіше знаходиться у діапазоні від близько 200 мг до близько 1200 мг. У разі типової 70 кг дорослої людини загальна добова доза анти-CD3 терапевтичного засобу може знаходитися у діапазоні від близько 2 мг до близько 1200 мг і часто знаходиться у діапазоні, як зазначено вище, від близько 0,2 мг до близько 800 мг.

Що стосується конкретно лікування солідних пухлин, протоколи для оцінки кінцевих показників і протипухлинної активності добре відомі у цій галузі техніки. Хоча оцінка пухлинної відповіді може по-різному визначатися у кожному протоколі, на сьогодні критерії RECIST (критерії оцінки відповіді у разі солідних пухлин – від англ. «Response evaluation Criteria in solid tumors») вважаються рекомендованим керівництвом для оцінки пухлинної відповіді Національним інститутом раку (*дивіться* Therasse *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 92:205-216, 2000). Відповідно до критеріїв RECIST пухлинна відповідь означає зниження або усунення усіх визначених уражень або метастазів. У загальному випадку захворювання вважається визначеним, якщо воно включає ураження, для яких можна провести точні вимірювання щонайменше в одному вимірі з результатом $\geq$ 20 мм у разі традиційних методів або $\geq$ 10 мм у разі спірального КТ-сканування, з краями, чітко визначеними методом медичної фотографії або рентгенографії, комп'ютерної аксіальної томографії (КТ), магніто-резонансної томографії (МРТ)

або клінічного обстеження (у разі зовнішніх уражень). Невизначене захворювання означає, що захворювання складається з уражень < 20 мм у разі традиційних методів або < 10 мм у разі спірального КТ-сканування та дійсно невимірюваних уражень (занадто дрібних для точного вимірювання). Невизначене захворювання включає плевральні випоти, перитонеальні випоти та захворювання, що підтверджується непрямими свідченнями.

Для протоколів для оцінки відповіді солідних пухлин потрібні критерії об'єктивного статусу. Типові критерії включають наступні: (1) повна відповідь (ПВ), визначена як повне зникнення визначеного захворювання; відсутність нових уражень; відсутність пов'язаних із захворюванням симптомів; відсутність свідчень невизначеного захворювання; (2) часткова відповідь (ЧВ), визначена як 30 % сумарне зниження найбільшого діаметру цільових уражень; (3) прогресуюче захворювання (ПЗ), визначене як 20 % сумарне збільшення найбільшого діаметру цільових уражень або поява будь-яких нових уражень; (4) стабільне захворювання або відсутність відповіді, визначена як ПЗ, що не потрапляє під визначення, ЧВ або прогресуючого захворювання. (*Дивіться* Therasse *et al.*, *вище*.)

Додаткові кінцеві показники, прийняті в галузі техніки онкології, включають загальну виживаність (ЗВ), виживаність без ознак захворювання (ВБОЗ), частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), час до прогресування (ЧДП) і виживаність без прогресування (ВБП) (*дивіться Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, April 2005, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, Rockville, MD.)

Фармацевтичні композиції можуть поставлятися у вигляді набору, що містить контейнер, який містить описану у цьому документі фармацевтичну композицію. Фармацевтична композиція може знаходитися, наприклад, у формі ін'єкційного розчину для однієї або декількох доз або у вигляді стерильного порошку, які відновлюють перед ін'єкцією. В альтернативному варіанті такий набір може включати розпилювач сухого порошку, рідкий аерозольний генератор або небулайзер для введення фармацевтичної композиції. Такий набір може додатково містити письмову інформацію з показань та застосування фармацевтичної композиції.

Цей винахід стане зрозумілішим за допомогою наступних прикладів, які виключно ілюструють, але жодним чином не обмежують винахід.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Створення стабілізованих CD3-зв'язуючих молекул

Для поліпшення термостабільності CD3-зв'язуючої молекули DRA222, сконструйованого варіанта гуманізованого антитіла Cris7, варіабельні домени Cris7 повторно гуманізували, використовуючи альтернативні каркасні послідовності людської зародкової лінії. Варіабельний домен важкого ланцюга DRA222 відповідає SEQ ID NO:87, а варіабельний домен легкого ланцюга DRA222 відповідає SEQ ID NO:90. Fc DRA222 іноді називається TSC311 або TSC312 (амінокислотна послідовність відповідає SEQ ID NO:2; нуклеотидна послідовність відповідає SEQ ID NO:1). Дивіться, Reinherz, E. L. et al. (eds.), Leukocyte typing II., Springer Verlag, New York, (1986) щодо опису батьківського антитіла Cris7. Також було зроблено додаткові зміни для поліпшення афінності та термостабільності.

Способи

Для отримання результатів, наведених у даному прикладі, застосовували наступні способи:

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК). Термограми для рекомбінантних білків, очищених стандартними методами очищення, отримували на приладі GE VP-Capillary DSC, обладнаному автосемплером. Приблизно 550 мкл кожного зразка (як правило, 0,5 мг/мл) у ФСБ вводили у зразок капілярним способом, використовуючи ФСБ у якості контролю у другому капілярі. Аналіз проводили за температур від 25ºС до 130ºС із швидкістю нагрівання 1ºС на хвилину. Зворотний зв'язок був встановлений на низькому рівні, а застосовуваний час відбору проб складав 8 мс. Аналіз даних проводили, використовуючи Origin. Термограму зразка коригували щодо теплоємності буфера, віднімаючи попередній скан буфер/буфер, використовуючи базовий розчин для композиції, і нормалізували на основі концентрації зразка та проводили коригування на фон.

Диференціальна скануюча флуориметрія (ДСФ). Термограми для рекомбінантних білків, очищених стандартними методами очищення, також отримували у високопродуктивному форматі шляхом проведення аналізу ДСФ на пристрої для ПЛР у режимі реального часу (Bio-Rad iCycler iQ5). Приблизно 40 мкл кожного зразка у концентрації 0,8 мг/мл у ФСБ змішували з 5 мкл попередньо розведеного помаранчевого барвника SYPRO (Каталог # S-6650, Life Technologies). Встановлений протокол отримання кривої плавлення відповідав підвищенню температури від 25°С до 90°С, з кроком 0,2°С. Флуоресцентні сигнали реєстрували за допомогою набору фільтрів для флуоресцентного барвника Техаського червоного, який складається з 575/30X фільтру збудження та 620/30M емісійного фільтру. Отримані дані з

інтенсивності флуоресценції експортували у програмне забезпечення для аналізу даних Prism 6 (GraphPad Software, Inc.). Теплове значення Tm для білка розраховували як температуру, коли друга похідна від інтенсивності флуоресценції за температурою –d(RUF)/dT2=0.

Проточна цитометрія для людських Т-клітин Jurkat. Дослідження зв'язування проводили за допомогою стандартних процедур забарвлення на основі проточної цитометрії, використовуючи лінію Т-клітин $CD3^+$ Jurkat. Усі процедури мічення та промивання проводили в 96-лункових планшетах з U-подібним дном у сольовому буфері з 3 % БСА і 2 мМ ЕДТА. Клітини Jurkat висівали з щільністю 200 000 клітин на лунку та інкубували з рядом концентрацій досліджуваних молекул від 0,1 нМ до 200 нМ у 50 мкл об'ємі/лунку впродовж 30 хвилин на льоду. Клітини три рази промивали, а потім інкубували ще впродовж 30 хвилин на льоду з флуоресцентно-міченим мінімально перехресно-реагуючим вторинним поліклональним антитілом, $F(ab')^2$ козиним антилюдським IgG, (Jackson ImmunoResearch Laboratories) і барвником для оцінки життєздатності 7-AAD. Потім клітини двічі промивали та аналізували зразки на проточному цитометрі BD LSRII. Файли зразків аналізували за допомогою програмного забезпечення FlowJo; середню інтенсивність флуоресценції (СІФ) живої популяції клітин Jurkat у кожній лунці розраховували після проведення гейтингу на живих клітинах (пряме та бокове розсіяння, потім клітини $7\text{-}AAD^-$).

Моделювання гомології, аналіз схильності до просторової агрегації. У програмі Accelrys Discovery Studio 4.0 конструювали моделі гомології для варіабельних доменів, використовуючи протоколи Annotate Antibody Sequence (анотувати послідовність антитіла), Identify Framework Templates (визначити каркасні матриці), Model Antibody Framework (змоделювати каркас антитіла) і Model Antibody Loops (змоделювати петлі антитіла). Аналіз схильності до просторової агрегації також проводили у програмі Accelrys Discovery Studio 4.0, використовуючи протокол Calculate Aggregation Scores (розрахувати показники агрегації).

Аналіз вивільнення хрому для людських Т-клітин Цільові позитивні пухлинні лінії клітин (лінії клітин MDA-MB-231, Kasumi-2, C4-2B і Ramos) культивували відповідно до наданих протоколів. Мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК) виділяли з людської крові, використовуючи стандартний градієнт фікола. Виділені клітини промивали у сольовому буфері. Т-клітини додатково виділяли, використовуючи набір для виділення Т-клітинк Pan T-cell Isolation Kit (каталог #130-096-535, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany), дотримуючись протоколу виробника. Виділені Т-клітини аліквотували та тривалий час зберігали у рідкому азоті. Попередньо підготовлені Т-клітини розморожували за день до аналізу у теплому середовищі RPMI з 10 % людською сироваткою. Під час аналізу до попередньо підготовлених Т-клітин (приблизно 100 000 на лунку) додавали концентрації біспецифічних молекул з кінцевою концентрацією у діапазоні від 200 пМ до 0,01 пМ. Контроль загального лізису забезпечували, включаючи 0,04 % NP-40 в якості обробки.

Приблизно $2{,}5\times10^6$ клітин-мішеней обробляли 0,125 мКі ^{51}Cr і інкубували впродовж 90 хвилин за 37°C, у вологому інкубаторі з 5 % CO_2. Після інкубації клітини 4 рази промивали розведеним аналітичним середовищем (RPMI з 1 % людською сироваткою) і ресуспендували у 12,5 мл повного аналітичного середовища (RPMI з 10 % людською сироваткою). З цієї суспензії розподіляли по 50 мкл на лунку у 96-лункові планшети з U-подібним дном (приблизно 10 000 клітин на лунку) для отримання загального об'єму 200 мл на лунку та співвідношення між Т-клітинами та клітинами-мішенями 10:1. Нульовий контроль лізису забезпечувався тільки клітинами-мішенями, виключаючи Т-клітини.

Планшети інкубували впродовж 4 годин (і випадково також впродовж 24 годин) за 37ºC, 5 % CO_2 у вологому інкубаторі, після чого їх центрифугували за 1000 об./хв впродовж 3 хвилин і переносили по 25 мкл супернатанту з кожної лунки у відповідну лунку 96-лункового планшета для зразків Luma. Зразки залишали сохнути на повітрі у хімічній шафі впродовж 18 годин, а потім зчитували радіоактивність за допомогою мікропланшетного сцинціляційного лічильника TopCount (PerkinElmer), використовуючи стандартний протокол.

Відсоток специфічного лізису розраховували, використовуючи формулу: ((сигнал в обробленому лікарським препаратом зразку - фоновий сигнал із зразків, що містять тільки клітини-мішені)/(сигнал у лунках для оцінки загального лізису - фоновий сигнал із зразків, що містять тільки клітини-мішені))×100.

Проточна цитометрія для Т-клітин яванського макака. Периферичну кров яванського макака, зібрану у гепаринові пробірки, перевозили впродовж ночі від постачальника (Charles River laboratories). Після отримання клітини периферичної крові (МКПК) виділяли, використовуючи пробірки для розділення за градієнтом щільності (пробірки CPT, Beckton Dickinson). Кров розводили 1 до 1,5 у сольовому буфері перед перенесенням у пробірки CPT. Пробірки CPT центрифугували, а розділену популяцію МКПК збирали та промивали сольовим буфером, що

містить 0,2 % БСА і 5 нМ ЕДТА. Червоні кров'яні тільця, що залишилися у препараті, лізували, використовуючи лізисний буфер на основі хлориду амонію та калію для червоних кров'яних тілець. Клітини промивали впродовж додаткового часу, щоб вилучити тромбоцити, що залишилися.

Етапи мічення та промивання МКПК проводили у 96-лункових планшетах з U-подібним дном у сольовому буфері з 0,2 % БСА і 2 мМ ЕДТА. МКПК висівали з щільністю 200 000 клітин на лунку та інкубували з рядом концентрацій досліджуваних молекул від 0,1 нМ до 300 нМ у 50 мкл об'ємі/лунку впродовж 30 хвилин на льоду. Клітини три рази промивали, а потім інкубували ще впродовж 30 хвилин на льоду з флуоресцентно-міченими антитілами до CD2 і CD16 відмінних від людини приматів (Biolegend), анти-ідіотипічними антитілами до анти-PSMA або анти-CD37 зв'язуючих доменів і барвником для оцінки життєздатності 7-AAD. Зразки двічі промивали, фіксували впродовж 20 хвилин на льоду 1 % розчином формальдегіду у сольовому розчині, знову промивали та аналізували на проточному цитометрі BD LSRII. Файли зразків аналізували за допомогою програмного забезпечення FlowJo; середню інтенсивність флуоресценції (СІФ) зв'язування досліджуваних молекул на Т-клітинах у кожній лунці розраховували після проведення гейтингу на живих Т-клітинах (пряме та бокове розсіяння, клітини 7-AAD$^-$, CD2$^+$ CD16$^-$).

Аналіз вивільнення хрому для МКПК яванського макака Лінії клітин C4-2B і Ramos культивували відповідно до наданих протоколів. Мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК) виділяли з периферичної крові яванського макака, використовуючи пробірки для препаратів крові BD VACUTAINER® CPT™ з гепарином натрію (Кат. #362753). Виділені клітини промивали у сольовому буфері. До виділених МКПК (приблизно 100 000) додавали концентрації біспецифічних молекул з кінцевою концентрацією у діапазоні від 10 000 пМ до 0,0128 пМ. Контроль загального лізису забезпечували, включаючи 0,04 % NP-40 в якості обробки.

Приблизно 5×10^6 клітин-мішеней C4-2B або клітин Ramos обробляли 0,25 мКі ^{51}Cr і інкубували впродовж 75 хвилин за 37°C. Після інкубації клітини 4 рази промивали клітинним культуральним середовищем (RPMI з 10 % ФБС, 1 % замінних амінокислот, 1 % піруватом натрію, глутаміном Na і 20 мМ ГЕПЕС) і ресуспендували у 25 мл середовища. З цієї суспензії розподіляли по 50 мкл на лунку у 96-лункові планшети з U-подібним дном (приблизно 10 000 клітин/лунка) для отримання співвідношення між Т-клітинами та клітинами-мішенями 10:1.

Планшети інкубували впродовж 4 годин за 37ºC, 5 % CO_2 у вологому інкубаторі, після чого їх центрифугували за 225 об./хв впродовж 3 хвилин і переносили по 25 мкл супернатанту з кожної лунки у відповідну лунку 96-лункового планшета для зразків Luma. Зразки залишали сохнути на повітрі у хімічній шафі впродовж 18 годин, а потім зчитували радіоактивність за допомогою сцинциляційного лічильника TopCount, використовуючи стандартний протокол.

Результати

Етап 1: Створення початкових гуманізованих CD3-зв'язуючих конструкцій

Варіабельні домени Cris7 повторно гуманізували, використовуючи чотири людські варіабельні важкі послідовності зародкової лінії (IGHV1-2*02 (H7), IGHV1-46*02 (H8), IGHV1-3*01(H9) в IGHV1-69*02 (H10)) і 2 людські варіабельні легкі послідовності зародкової лінії (IGKV3-11*01 (L4) і IGKV1-33*01 (L5)), на основі гомології послідовностей. Всього було створено 12 конструкцій одноланцюгового варіабельного фрагмента (scFv) у форматі Fc анти-CD3 scFv із застосуванням лінкера H75 (QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS; SEQ ID NO:148) (Таблиця 3). Послідовності 12 конструкцій і контрольна молекула Fc DRA222 (TSC311 або TSC312) наведені у Таблиці 14.

Таблиця 3.

Композиція варіабельного домену вихідних конструкцій

Важкий ланцюг	Легкий ланцюг		
	L1 (оригінальний легкий ланцюг)	L4	L5
H7	H7L1 (TSC313)	H7L4 (TSC314)	H7L5 (TSC315)
H8	H8L1 (TSC316)	H8L4 (TSC317)	H8L5 (TSC318)
H9	H9L1 (TSC319)	H9L4 (TSC320)	H9L5 (TSC321)
H10	H10L1 (TSC322)	H10L4 (TSC323)	H10L5 (TSC324)

Усі 12 конструкцій тимчасово експресували у клітинах HEK293, очищали та досліджували щодо зв'язування з Т-клітинами Jurkat і оцінювали щодо термостабільності. Конструкції, які

містять легкий ланцюг L4 або важкий ланцюг H9, мали нижчі рівні експресії білка (дивіться колонку з кінцевим виходом у Таблиці 4) і/або вищі рівні високомолекулярних агрегатів (дивіться колонку аналітичною EX у Таблиці 4) і були виключені на подальшому етапі оптимізації. Хоча більшість інших конструкцій демонстрували деяке поліпшення термостабільності scFv у порівнянні з оригінальними гуманізованими доменами (TSC312) згідно з результатами вимірів середньої точки термічної денатурації (Tm) методом диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) (Таблиця 5), рівень насичення зв'язування, спостережуваний для Т-клітин Jurkat, був знижений до різних рівнів (Фіг. 1). Найбільш стабільна конструкція, TSC324, демонструвала приблизно 50 % зниження спостережуваної медіанної інтенсивності флуоресценції за насичення та двократне збільшення EC50 зв'язування (3,6 нМ) у порівнянні з оригінальною гуманізованою конструкцією (TSC312, також відомою як DRA222).

Таблиця 4.

Експресія та міра очищення тимчасово експресованого матеріалу

Молекула	Назва у базі даних	Титр на 1-му етапі (мкг/мл)	Кінцевий вихід (мг)	Аналітична EX – основний пік (%)	Аналітична EX – відновлення (%)
Fc DRA222	TSC312	43,8	4,12	92,6	100,3
Fc H7L1	TSC313	35,2	2,66	95,3	90,2
Fc H7L4	TSC314	57,8	5,78	58,8	96,0
Fc H7L5	TSC315	52,6	6,99	90,6	93,3
Fc H8L1	TSC316	39,9	3,73	93,4	99,5
Fc H8L4	TSC317	52,9	4,95	66,5	97,6
Fc H8L5	TSC318	48,1	4,83	92,1	96,2
Fc DRA222	TSC312	16,1	1,41	95,4	97,8
Fc H9L1	TSC319	8,0	0,71	80,0	85,8
Fc H9L4	TSC320	43,1	3,60	69,3	102,5
Fc H9L5	TSC321	31,1	2,66	92,6	98,6
Fc H10L1	TSC322	45,6	3,94	73,2	56,7
Fc H10L4	TSC323	50,6	4,58	67,3	106,7
Fc H10L5	TSC324	33,1	2,85	90,7	104,0

Таблиця 5.

Термостабільність, визначена методом диференціальної скануючої калориметрії

Молекули	Tm анти-CD3 scFv (°C)	Поліпшення у Tm (у порівнянні з DRA222)
TSC312 (DRA222)	53,02	
TSC313 (H7L1)	54,47	1,45
TSC315 (H7L5)	54,99	1,97
TSC316 (H8L1)	53,70	0,68
TSC318 (H8L5)	55,16	2,14
TSC312 (H7L1)	52,88	-0,14
TSC321 (H9L5)	53,10	0,08
TSC324 (H10L5)	55,83	2,81

Етап 2: Вихідна оптимізація для відновлення зв'язування з CD3

Метою наступного етапу було поліпшення зв'язування з CD3 зі збереженням поліпшеної термостабільності у порівнянні з DRA222. На цьому етапі були внесені три додаткові послідовності легкого ланцюга. В основі першого легкого ланцюга лежала послідовність L5, що містить дві амінокислоти, обернено замінені на батьківські мишачі залишки, у позиціях 52 і 53 (LL на RW), і цей легкий ланцюг був названий L6. Також використовували два додаткові легкі ланцюги зародкової лінії (IGKV1-39*01 (L7) і IGKV3D-20*1 (L8), що містять такі самі дві обернено замінені амінокислоти у позиціях 52 і 53. 3 нові легкі ланцюги (L6, L7 і L8) комбінували з 3 важкими ланцюгами (H7, H8 і H10) у форматі Fc анти-CD3 scFv для отримання таких комбінацій scFv (Таблиця 6):

Таблиця 6.

Композиція варіабельного домену вихідних конструкцій

Важкий ланцюг	Легкий ланцюг		
	L6	L7	L8
H7	H7L6 (TSC334)	H7L7 (TSC335)	H7L8 (TSC336)
H8	H8L6 (TSC337)	H8L7 (TSC338)	H8L8 (TSC339)
H10	H10L6 (TSC340)	H10L7 (TSC341)	H10L8 (TSC342)

Ці 9 конструкцій тимчасово експресували у клітинах HEK293 і досліджували щодо якості, експресії, зв'язування та термостабільності білка. Послідовності цих 9 конструкцій наведено у Таблиці 14. Серія молекул H10 (TSC340, TSC341, TSC342) демонструвала найкраще зв'язування серед усіх нових конструкцій (Фіг. 2) і досягала порівнянних з TSC312 рівнів насичення зв'язування на Т-клітинах Jurkat. Проте виміряна EC50 зв'язування все ще була у два рази вищою, ніж у оригінальної молекули TSC312. Серія молекул H10 також демонструвала істотне поліпшення термостабільності згідно з виміряним підвищенням Tm у порівнянні з TSC312 за допомогою диференціальної скануючої флуориметрії (Фіг. 3). З цих трьох молекул у якості лідируючої молекули для проведення додаткової оптимізації був вибраний TSC342 завдяки поліпшеній термостабільності.

Потім проводили дослідження батьківської мишачої послідовності щодо потенційних гарячих точок для введення мутацій для поліпшення зв'язування. Три залишки були вибрані для проведення зворотної заміни та незалежно обернено мутовані: G27Y (TSC370), M53I (TSC371) і I21M (TSC372). Дослідження зв'язування цих трьох конструкцій на Т-клітинах Jurkat виявило, що мутація G27Y у важкому ланцюзі відновлювала зв'язування з CD3 до порівнянних з оригінальною конструкцією TSC312 рівнів (Фіг. 4). Стабільність цих трьох конструкцій також оцінювали методом ДСК. Хоча мутація G27Y не покращувала Tm, несподівано обидві мутації, що залишилися, M53I у важкому ланцюзі та I21M у легкому ланцюзі, незалежно покращували Tm на 3-4ºC (Таблиця 7).

Таблиця 7.

Термостабільність мутантів, сконструйованих для поліпшення зв'язування

Мутації	Конструкції	Tm (°C)	ΔTm (°C)
Без мутації	TSC312	52,8	-
TSC342 G27Y	TSC370	53,6	0,8
TSC342 M53I	TSC371	55,97	3,17
TSC342 I21M	TSC372	56,55	3,75

Етап 3: Етап кінцевої оптимізації для поліпшення термостабільності

Модель гомології TSC370 досліджували, використовуючи схильність до просторової агрегації, для виявлення гарячих точок для потенційної агрегації. Було виявлено, що одна мутація, A9P у важкому ланцюзі, зменшує потенційну гарячу точку агрегації у моделі гомології. Цю мутацію вносили у каркас TSC370 для отримання TSC390. Одна ця мутація чинила слабку дію на поліпшення Tm (0,25ºC). Мутацію A9P комбінували з описаними вище мутаціями M53I і I21M для створення наступних конструкцій Fc анти-CD3 (Таблиця 8):

Таблиця 8.

Обґрунтування для групи мутацій у конструкціях четвертого раунду

Конструкції	G27Y (поліпшення афінності)	A9P (поліпшення стабільності)	M53I (поліпшення стабільності)	I21M (поліпшення стабільності)
TSC390	X	X		
TSC391	X	X	X	
TSC392	X	X		X
TSC393	X		X	X
TSC394	X	X	X	X

Таблиця 9.

Термостабільність конструкцій четвертого раунду згідно з оцінкою методом ДСК

Мутації	Назва	Tm	ΔTm
Без мутації	TSC312	52,8	-
TSC370_A9P	TSC390	53,05	0,25
TSC370_A9P_ M53I	TSC391	56,57	3,77
TSC370_A9P_ I21M	TSC392	59,15	6,35
TSC370_ M53I_ I21M	TSC393	58,29	5,49
TSC370_A9P_ M53I_ I21M	TSC394	59,3	6,5

Комбінування двох або більше цих мутацій, ймовірно, чинило сприятливу дію на термостабільність, на що вказує істотне підвищення Tm згідно з аналізом ДСК (Таблиця 9). Несподівано мутація A9P також виявилася синергічною з іншими мутаціями, забезпечуючи приблизно від 1 до 2,6 С підвищення стабільності у порівнянні з відповідними конструкціями без мутації A9P. Що важливіше, стабілізуючі мутації не чинили негативний вплив на зв'язування з CD3 (Фіг. 5).

Також були створені біспецифічні молекули, націлені на PSMA і CD3 з використанням цих нових анти-CD3 scFv молекул для дослідження дії, у разі її наявності, змін в анти-CD3 scFv на активність перенаправленої Т-клітинної цитотоксичності (ПТКЦ). Оригінальна гуманізована конструкція (DRA222) є дуже ефективною щодо перенаправлення Т-клітинної цитотоксичності (дивіться, наприклад, US 2014/0161800). Нові конструкції досліджували щодо їх здатності демонструвати аналогічну активність. Були створені чотири різні анти-PSMA x анти-CD3 конструкції з використанням TSC391, TSC392, TSC393 і TSC394, які назвали TSC408, TSC409, TSC410 і TSC411 відповідно. Усі чотири конструкції мали схожу активність ПТКЦ з молекулою, створеною з батьківським DRA222 scFv (TSC249) (Фіг. 6), підтверджуючи, що цитотоксична активність, а також зв'язування були порівнянні з людськими Т-клітинами.

Етап 4: Етап оптимізації для відновлення перехресної реактивності та активності для яванських макаків

Раніше було показано, що оригінальна гуманізована конструкція (DRA222) також зв'язує Т-клітини яванського макака та перенаправляє їх цитотоксичну активність на клітини-мішені у випадку застосування біспецифічного формату. TSC408, TSC409, TSC410 і TSC411 оцінювали щодо зв'язування та цитотоксичної активності з Т-клітинами яванського макака. Несподівано TSC408, TSC409, TSC410 і TSC411 продемонстрували знижене зв'язування з Т-клітинами яванського макака (Фіг. 7A і 7B) і істотне зниження активності ПТКЦ із застосуванням Т-клітин яванського макака в якості ефекторних клітин у порівнянні з анти-PSMA x анти-CD3 біспецифічною молекулою, що містить DRA222 (Фіг. 8A і 8B). Це виявилося непередбаченим, оскільки зв'язування та активність з людськими Т-клітинами були безпосередньо порівнянні з конструкціями, що містять DRA222.

У спробі відновити зв'язування з CD3 яванського макака використовували два підходи. Один підхід полягав у комбінуванні легкого ланцюга з TSC394 з важким ланцюгом з DRA222 або у комбінуванні важкого ланцюга з TSC394 з легким ланцюгом з DRA222, щоб подивитися, чи вносять залишки каркасної області, специфічні щодо однієї каркасної області, свій вклад у зв'язування. Другий підхід полягав у проведенні зворотних мутацій залишків у позиціях 86 і 87 у легкому ланцюзі TSC394. Залишки у цих двох позиціях взаємодіють з CDR легкого ланцюга, що може впливати на зв'язування з CD3 яванського макака. Ці варіанти були внесені в анти-CD37 x анти-CD3 біспецифічні молекули (Таблиця 10). Деякі з цих варіантів, особливо TSC455, TSC456 і TSC452, демонстрували поліпшене зв'язування з Т-клітинами яванського макака у порівнянні з анти-CD37 x TSC394 (TSC445), що відображається вищими рівнями зв'язування за концентрацій насичення (Фіг. 9). Також проводили аналіз ПТКЦ яванського макака, який показав, що TSC456 і TSC452 мали активність, порівнянну з CAS105 (Фіг. 10). Крім того, ці молекули мали кращу термостабільність у порівнянні з CAS105 (Таблиця 11), на що вказує більш високе значення Tm1 в аналізі ДСК. Вирівнювання DRA222 scFv, TSC455 scFv і TSC456 scFv показане на Фіг. 13.

Таблиця 10.

П'ятий раунд оптимізованих конструкцій

Анти-CD3 конструкції	Опис анти-CD37 X анти-CD3 біспецифічних молекул
CAS105	анти-CD37 x DRA222
TSC445	анти-CD37 x TSC394
TSC452	анти-CD37 x (TSC394VL+ DRA222 VH)
TSC453	анти-CD37 x (TSC394VH + DRA222 VL)
TSC454	анти-CD37 x TSC394 E86D
TSC455	анти-CD37 x TSC394 F87Y
TSC456	анти-CD37 x TSC394 E86D F87Y

Таблиця 11.

Стабільність біспецифічних конструкцій

Анти-CD3 конструкції	Опис анти-CD37 X анти-CD3 біспецифічних молекул	Tm 1
CAS105	анти-CD37 x DRA222	53,04
TSC445	анти-CD37 x TSC394	55,45
TSC452	анти-CD37 x (TSC394VL+ DRA222 VH)	55,37
TSC453	анти-CD37 x (TSC394VH + DRA222 VL)	56,54
TSC454	анти-CD37 x TSC394 E86D	57,94
TSC455	анти-CD37 x TSC394 F87Y	56,73
TSC456	анти-CD37x TSC394 E86D F87Y	55,45

Приклад 2. Вплив поліпшеної термостабільності на стабільність при зберіганні

У принципі, білки з поліпшеною термодинамічною стабільністю також мають бути стійкішими до агрегації після зберігання та повинні мати підвищену стабільність при зберіганні у порівнянні з менш стабільними білками. Щоб визначити, корелює або ні підвищення, спостережуване для Tm, з поліпшенням стабільності при зберіганні, білки, наведені у Таблиці 10, оцінювали щодо стабільності при зберіганні у ФСБ за 25ºС впродовж двох тижнів.

У кожному білку проводили заміну буфера на ФСБ, використовуючи препаративну ексклюзійну хроматографію, а концентрацію білка доводили до 1 мг/мл Для кожного призначеного для оцінки білка готували чотири флакони, кожен з яких містить приблизно 120 мкл. Використовували по одному флакону на кожен момент часу оцінки стабільності. Чистоту визначали, аналізуючи 25 мкл (або 25 мкг) на колонці для аналітичної ексклюзійної ВЕРХ, урівноваженій у ФСБ, і вимірюючи поглинання на 280 нм. Для кожної конструкції на кожен момент часу проводили по три повторні введення. Після завершення процедури ЕХ хроматограму інтегрували, використовуючи програмне забезпечення Agilent ChemStation. Відсоток чистоти кожного білка розраховували, ділячи площу піку для інтактної молекули на загальну площу піку, а потім домножаючи на 100.

(площа піку для інтактної молекули) / (загальна площа піку) x 100 = % чистоти

Представлена чистота є усередненою по значеннях, отриманих по трьох введеннях з одного флакона. Чистоту, як правило, визначали для T = 0, 3, 7 і 14 діб. Значення чистоти наносила на графік у вигляді функції від часу та проводили лінійний регресійний аналіз. Нахил лінії регресії представляв швидкість зниження чистоти для кожного білка. Швидкість зниження чистоти використовували для оцінки числа діб зберігання, яке призводило до 2 % зниження у чистоті. Стабільність різних варіантів порівнювали, упорядковуючи їх від найбільшого до найменшого числа діб, що призводить, згідно з оцінкою, до 2 % зниження. Щоб зменшити міжаналітичну варіабельність, не проводили порівняння значень стабільності при зберіганні для різних експериментів, ранжирування проводили тільки для конструкцій у рамках однієї експериментальної групи.

Усі нові молекули демонстрували кращу стабільність у розчині у ФСБ за 25°С у порівнянні з CAS105 (Фіг. 11). Також для кожної конструкції розраховували час утворення агрегатів (Таблиця 12).

Таблиця 12.

Відносна стабільність при зберіганні за 25ºС

Анти-CD3 конструкція	Опис анти-CD37 X анти-CD3 біспецифічних молекул	# днів до 2 % зниження
CAS105	Анти-CD37 x DRA222	4
TSC445	Анти-CD37 x TSC394	8
TSC450	Анти-CD37 x TSC313	12
TSC451	Анти-CD37 x TSC316	12
TSC452	Анти-CD37 x (TSC394VL+H4)	7
TSC453	Анти-CD37 x (TSC394VH+L1)	8
TSC454	Анти-CD37 x TSC394 E462D	7
TSC455	Анти-CD37 x TSC394 F463Y	10
TSC456	Анти-CD37 x TSC394 DY	10

Ці дані показують, що майже усі конструкції мали двократне або більше підвищення у стабільності при зберіганні за 25ºС у порівнянні з конструкцією, що містить оригінальний анти-CD3 scFv (DRA222).

Приклад 3. Вплив поліпшеної термостабільності на сироваткову стабільність

Аналогічно із стабільністю при зберіганні, молекули з вищою термодинамічною стабільністю також часто стійкіші до протеолізу, що може поліпшити стабільність у людській сироватці. Це, у свою чергу, може поліпшити загальну сироваткову фармакокінетику та загальну дію терапевтичного засобу.

Щоб дослідити, чи вплинуло поліпшення термодинамічної стабільності на загальну сироваткову стабільність, одну із стабілізованих анти-CD3 scFv молекул (TSC394 F463Y) оцінювали щодо сироваткової стабільності у контексті анти-ROR1 x анти-CD3 біспецифічної молекули (ROR193). Також одночасно оцінювали схожу біспецифічну молекулу, яка містила оригінальний анти-CD3 scFv, DRA222 (ROR133). Батьківське кроляче анти-ROR1 антитіло R11, використовуване для створення ROR1-зв'язуючих доменів, описане, наприклад, у публікації заявки на патент США № 2013/0251642 і Yang et al., PLoS ONE 6(6): e21018 (2011).

Людську сироватку, отриману від випадкового здорового донора, збирали у Red/Grey Vacutanor (BD# 367988) і готували відповідно до запропонованого постачальника протоколом. Досліджувані препарати вносили у 50 мкл сироватки у концентрації 1 мкМ у стерильних пробірках для ПЛР і інкубували у вологому інкубаторі для тканинного культивування за 37°C протягом часу до 21 доби. Вибрані моменти часу складали 21, 14, 7, 3 і 0 діб. Зразки інкубували у зворотному хронологічному порядку, починаючи з «21 доби проведення аналізу», і при цьому оцінку усіх зразків проводили одночасно, використовуючи аналіз ПТКЦ на основі вивільнення хрому у кінці інкубації на «0 добу проведення експерименту», дотримуючись протоколу, наведеного вище у Прикладі 1. Значення EC50 апроксимували з кривих титрування, яке проводили для зразків для кожного моменту часу, і нормалізували щодо значення EC50, визначеного для кожної конструкції на 0 добу.

Побудовані графіки залежності значень EC50 від часу показали величезну різницю для спостережуваної сироваткової стабільності ROR133 у порівнянні з ROR193 (Фіг. 12) з 2,5-кратним зниженням спостережуваної EC50 впродовж 21 діб для ROR133, але мінімальною зміною EC50 для ROR193. Це демонструє, що помірна зміна термодинамічної стабільності може мати помітний вплив на сироваткову стабільність.

Приклад 4. Вплив поліпшеної термодинамічної стабільності на експресію та якість білка

Раніше також було показано, що поліпшення термодинамічної стабільності може призводити до поліпшення експресії білка та загальної якості білка згідно з результатами визначення утворення високомолекулярних агрегатів під час отримання білка.

Щоб дослідити, призвела або ні поліпшена термодинамічна стабільність нових анти-CD3 scFv областей до поліпшення експресії білка або якості білка, один з анти-CD3 доменів (TSC394DY) порівнювали з DRA222 у контексті п'яти різних пар анти-ROR1 x анти-CD3 біспецифічних молекул, кожна з яких містила однаковий анти-ROR1 scFv (Таблиця 13).

Таблиця 13.

Відносна експресія та якість білка

Пара СД	ID конструкції	CD3-зв'язуючий домен	Експресія (мкг/мл)	% поліпшення	EX (пост-проА)	% ВМ агрегатів	% зниження агрегатів
A	ROR134	DRA222	26		78	22	
	ROR189	TSC394DY	37	42 %	89	11	50%
B	ROR154	DRA222	16		91	9	
	ROR185	TSC394DY	26	63%	94	6	33%
C	ROR179	DRA222	14		83	17	
	ROR186	TSC394DY	27	93%	88	12	29%
D	ROR181	DRA222	25		81	19	
	ROR191	TSC394DY	33	32%	90	10	47%
E	ROR182	DRA222	16		90	10	
	ROR192	TSC394DY	21	31%	92	8	20%

Для кожної пари молекул спостерігали вищий титр загальної експресії білка – на від 31 % до 93 % вищий – у випадку конструкції, що містить стабілізований анти-CD3 scFv (TSC394DY). Також, у рамках кожної пари молекул, конструкція, що містить стабілізований анти-CD3 scFv, мала нижчий рівень високомолекулярних агрегатів після очищення з протеїном А (приблизно від 20 % до 50 % зниження рівнів агрегатів). Це підтверджує, що включення стабілізованого анти-CD3 scFv може призвести до поліпшення експресії білка та поліпшення якості білка у порівнянні з оригінальним анти-CD3 scFv.

Приклад 5. Вплив стабілізованих анти-CD3 зв'язуючих доменів на стабільність і фармакокінетику анти-PSMA X анти-CD3 зв'язуючих молекул

Щоб дослідити вплив стабілізованого анти-CD3 scFv на стабільність і фармакокінетику біспецифічної зв'язуючої молекули, PSMA-зв'язуючий домен TSC266 (анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула, що містить DRA222 CD3-зв'язуючий домен) переносили у біспецифічну молекулу, використовуючи TSC456 анти-CD3 scFv. Цю нову біспецифічну молекулу назвали TSC471. Мишей BALB/c внутрішньовенно дозували TSC266 і TSC471 приблизно за 10 мг/кг. TSC266 розводили у ФСБ, тоді як TSC471 розводили у буфері для композиції, який використовували для усіх розведень (5 мМ сукцинату, 6,5 % сахарози, 0,02 % Твін 80, pH 4,8). Сироватку отримували від 3 тварин для 10 моментів часу (всього n = 30). Моменти часу відповідали 15 хв і 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336, і 504 год після введення біспецифічних молекул. Термінальний забір крові використовували, щоб зібрати більший об'єм. Сироваткові концентрації визначали, використовуючи методи ELISA із захопленням анти-PSMA зв'язуючого домену та виявленням анти-CD3 зв'язуючого домену. Сироваткові концентрації у динаміці за часом використовували для визначення оцінних фармакокінетичних (ФК) параметрів за допомогою некомпартментного аналізу (НКА) і компартментного аналізу. Зразки сироватки для пізніх моментів часу також досліджували щодо антитіл до лікарського препарату, використовуючи стандартний метод ELISA з утворенням містків з відповідними біспецифічними молекулами +/- біотин.

Якщо говорити конкретніше, застосовували наступні методи ELISA. Концентрації анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічних молекул визначали, використовуючи 96-лункові планшети, покриті мишачим моноклональним антитілом (mAb 1H5) для захоплення анти-PSMA частини кожної конструкції. Інші кінці конструкцій виявляли, використовуючи кон'юговане з біотином мишаче моноклональне антитіло, націлене на анти-CD3-зв'язуючий домен (mAb 5H5), таким чином за допомогою цього методу ELISA можна визначати тільки інтактний білок. Для кількісної оцінки зв'язаних імунних комплексів із зразків сироватки та аналітичних контрольних зразків використовували полімеризовану пероксидазу хріну (полі-ПХ) і флуорогенний субстрат пероксидази, а результати отримували за допомогою флуоресцентного планшет-рідера. Стандартні криві, використовувані для розрахунку сироваткових концентрацій, складалися з різних відомих концентрацій відповідної біспецифічної конструкції PSMA, внесеної у розчинник ELISA. Програмне забезпечення SOFTMAX® Pro використовували для розрахунку сироваткових концентрацій з використанням 4-параметричного логістичного рівняння, а також точності та достовірності для стандартних і досліджуваних зразків.

Результати цих досліджень наведено на Фіг. 14 і 15. Згідно з даними некомпартментного аналізу (НКА), виконаного за допомогою програмного забезпечення Phoenix-64 WinNonLin, TSC471 мав приблизно 2-кратне поліпшення часу напівжиття, разом з 3-4-кратним зниженням параметра виведення у порівнянні з TSC266. Fc TSC471 зберігав функціональні характеристики TSC266 (відсутність активності АЗКЦ або КЗЦ, еквівалентне зв'язування FcRn) з поліпшенням стабільності. Fc TSC471 містить поліпшену щодо стабільності версію CH2-домену. Мутації аналогічні мутаціям у «234-236» областей молекули у Fc TSC266, але Fc TSC471 містить менше число мутацій в області CDC, зберігаючи тільки мутацію K322A, замість усіх трьох у нульовому Fc CH2. Анти-CD3 scFv TSC471 зберігав зв'язування та активність щодо Т-клітин людини та яванського макака. Лінкер, використовуваний у TSC471, мав підвищену стійкість до протеаз CHO і інших PTM і не містив ділянку N-зв'язаного глікозилювання.

Приклад 6. Вплив стабілізованих анти-CD3 зв'язуючих доменів на фармакокінетику анти-ROR1 X анти-CD3 зв'язуючих молекул

Проводили порівняння фармакокінетики анти-ROR1 x анти-CD3 біспецифічних молекул, що містять менш стабільний DRA222 CD3 зв'язуючий домен або стабільніший TSC456 CD3 зв'язуючий домен. Оцінювали наступні конструкції. Послідовності конструкцій наведено у Таблиці 14.

Конструкція	Анти-ROR1	Анти-CD3
ROR206 (Лінія CHO: ROR206a)	Зв'язуючий домен A	DRA222
ROR207 (Лінія CHO: ROR207a)	Зв'язуючий домен A	TSC456
ROR208 (Лінія CHO: ROR208a)	Зв'язуючий домен B	DRA222
ROR209 (Лінія CHO: ROR209a)	Зв'язуючий домен B	TSC456

Мишей NSG внутрішньовенно дозували анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічними антитілами приблизно за 10 мг/кг. Усі біспецифічні антитіла розводили у ФСБ. Сироватку отримували від 3 тварин для 10 моментів часу (n = 30 для кожної конструкції) після введення, а також у один момент часу перед дозуванням. Моменти часу відповідали 15 хв і 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336, і 504 год після введення біспецифічних молекул. Термінальний забір крові використовували, щоб зібрати більший об'єм. Сироваткові концентрації визначали методами ELISA для виявлення інтактної молекули. Сироваткові концентрації у динаміці за часом використовували для визначення оцінних ФК-параметрів за допомогою некомпартментного аналізу (НКА) і компартментного аналізу.

Якщо говорити конкретніше, застосовували наступні методи ELISA. Концентрації анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічних молекул визначали, використовуючи 96-лункові планшети, покриті ROR1 ECD-AFH (ROR177) для захоплення анти-ROR1 частини кожної конструкції. Інші кінці конструкцій виявляли, використовуючи кон'юговане з біотином мишаче моноклональне антитіло, націлене на анти-CD3-зв'язуючий домен (mAb 5H5), таким чином за допомогою цього методу ELISA можна визначати тільки інтактний білок. Для кількісної оцінки зв'язаних імунних комплексів із зразків сироватки та аналітичних контрольних зразків використовували полімеризовану пероксидазу хріну (полі-ПХ) і флуорогенний субстрат пероксидази, а результати отримували за допомогою флуоресцентного планшет-рідера. Стандартні криві, використовувані для розрахунку сироваткових концентрацій, складалися з різних відомих концентрацій відповідної біспецифічної конструкції ROR, внесеної у розчинник ELISA. Програмне забезпечення SOFTMAX® Pro використовували для розрахунку сироваткових концентрацій з використанням 4-параметричного логістичного рівняння, а також точності та достовірності для стандартних і досліджуваних зразків.

Результати цих досліджень наведено на Фіг. 16, 17A і 17B. Згідно з даними НКА і компартментного аналізу ROR209a мав найбільший час напівжиття. ROR207a характеризувався найнижчим виведенням і оцінним об'ємом за даними обох видів аналізу. Обидві анти-ROR1 біспецифічні молекули з DRA222 CD3 зв'язуючим доменом мали коротший час напівжиття та більш швидкі параметри виведення. Варто відмітити, що конструкції з поліпшеним анти-CD3 зв'язуючим доменом (TSC456) мали кращу фармакокінетику, ніж конструкції з менш стабільним анти-CD3 зв'язуючим доменом (DRA222).

Приклад 7. Вплив стабілізованих анти-CD3 зв'язуючих доменів на *In Vivo*ефективність анти-ROR1 X анти-CD3 зв'язуючих молекул

Клітини MDA-MB-231 змішували разом з донорськими Т-клітинами та матригелем і імплантували у бік мишей NOD/SCID на 0 добу дослідження. Кожна група містила N = 5 тварин з Т-клітинами від одного донора. На Фіг. 18 показано типовий графік, який демонструє мінімальний вплив Т-клітин на ріст пухлини з боку донорських Т-клітин. Тварин обробляли ФСБ або 30 мкг або 3 мкг ROR208 (анти-CD3 зв'язуючий домен DRA222) або ROR209 (анти-CD3 зв'язуючий домен TSC456). Дозу вводили на 0, 4 і 8 добу. Ріст пухлини вимірювали каліперами упродовж дослідження.

Істотне інгібування росту пухлини спостерігали після обробки обома біспецифічними молекулами ROR. Не спостерігали ніякої істотної різниці у рості пухлини у разі застосування Т-клітин від донора (Фіг. 18) у порівнянні з пухлиною без обробки. Не спостерігалося істотної різниці між тваринами, обробленими ROR208, у порівнянні з обробленими ROR209, за будь-якого рівня дозування, що свідчить про те, що анти-CD3 зв'язуючий домен з поліпшеною стабільністю мав таку ж ефективність, що і нестабільний анти-CD3 зв'язуючий домен.

Приклад 8. Вплив стабілізованих анти-CD3 зв'язуючих доменів на *In Vivo* ефективність анти-ROR1 X анти-CD3 зв'язуючих молекул

Клітини Kasumi-2 змішували разом з донорськими Т-клітинами та матригелем і імплантували у бік мишей NOD/SCID на 0 добу дослідження. Кожна група містила N = 10 тварин з Т-клітинами від одного донора. Тварин обробляли ФСБ або 30 мкг, 3 мкг або 0,3 мкг ROR243 (анти-CD3 зв'язуючий домен TSC456), як показано на Фіг. 19. Дозу вводили на 0, 4 і 8 добу. Способом введення був внутрішньовенний (В/В) за винятком однієї групи, в якій дозу вводили підшкірно (П/Ш). На Фіг. 19 показано результати аналізу. Ріст пухлини вимірювали каліперами упродовж дослідження.

Інгібування росту пухлини не спостерігали у присутності Т-клітин у відсутності ROR243 або з обробкою ROR243 у відсутності Т-клітин. Істотне інгібування росту пухлини спостерігали у разі застосування дози 0,3 мкг з дозозалежним титруванням. Різницю між шляхами введення не спостерігали.

Таблиця 14. Послідовності та компоненти зв'язуючого домену та поліпептиду

Послідовність ДНК для Fc DRA222 (TSC311 або TSC312):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt ggagtctggg 840
ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ctgggtaagg caggcccctg gacaaggtct ggaatggatt 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc 1020
acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca gccttcctgc agatggacag cctgaggccc 1080
gaggacaccg gcgtctattt ctgtgcacgg ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaagggac tcccgtcact gtctctagcg gtggcggagg gtctgggggt 1200
ggcggatccg gaggtggtgg ctctgcacaa gacatccaga tgacccagtc tccaagcagc 1260
ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt 1320
tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggcccca aaagatggat ttatgactca 1380
tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat 1440
accctcacaa tcagcagcct gcagcccgaa gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg 1500
agtcgtaacc cacccacgtt cggaggggggg accaagctac aaattacatc ctccagctaa 1560
(SEQ ID NO:1)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60. Fc-область представлена залишками 61-753. Лінкер представлений залишками від 754 до 816. Анти-CD3 scFv представлений залишками від 817 до 1560.

Послідовність зрілого білка для Fc DRA222 (TSC311 або TSC312)
EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVESG GGVVQPGRSL RLSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRF TISADKSKST AFLQMDSLRP EDTGVYFCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTPVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSAQ DIQMTQSPSS LSASVGDRVT MTCSASSSVS 420
YMNWYQQKPG KAPKRWIYDS SKLASGVPAR FSGSGSGTDY TLTISSLQPE DFATYYCQQW 480
SRNPPTFGGG TKLQITSSS 499
(SEQ ID NO:2)

Послідовність ДНК для Fc H7L1 (TSC313):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569
(SEQ ID NO:3)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60. Fc-область представлена залишками 61-753. Лінкер представлений залишками від 754 до 816. Анти-CD3 scFv представлений залишками від 817 до 1569.

Послідовність зрілого білка для Fc H7L1 (TSC313):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502
(SEQ ID NO:4)

Послідовність ДНК для Fc H7L4 (TSC314):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:5)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H7L4 (TSC314):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:6)

Послідовність ДНК для Fc H7L5 (TSC315):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:7)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H7L5 (TSC315):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:8)

Послідовність ДНК для Fc H8L1 (TSC316):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569

(SEQ ID NO:9)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H8L1 (TSC316):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:10)

Послідовність ДНК для Fc H8L4 (TSC317):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:11)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H8L4 (TSC317):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:12)

Послідовність ДНК для Fc H8L5 (TSC318):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:13)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H8L5 (TSC318):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR 300
QAPGQGLEWM
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:14)

Послідовність ДНК для Fc H9L1 (TSC319):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569
(SEQ ID NO:15)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H9L1 (TSC319):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502
(SEQ ID NO:16)

Послідовність ДНК для Fc H9L4 (TSC320):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:17)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H9L4 (TSC320):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:18)
Послідовність ДНК для Fc H9L5 (TSC321):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:19)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H9L5 (TSC321):
EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:20)

Послідовність ДНК для Fc H10L1 (TSC322):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggа ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569

(SEQ ID NO:21)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H10L1 (TSC322):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:22)

Послідовність ДНК для Fc H10L4 (TSC323):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:23)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H10L4 (TSC323):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:24)

Послідовність ДНК для Fc H10L5 (TSC324):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:25)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H10L5 (TSC324):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:26)

Послідовність ДНК для Fc H7L6 (TSC334):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:27)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H7L6 (TSC334):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504
(SEQ ID NO:28)

Послідовність ДНК для Fc H7L7 (TSC335):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:29)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H7L7 (TSC335):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 504
(SEQ ID NO:30)

Послідовність ДНК для Fc H7L8 (TSC336):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:31)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H7L8 (TSC336):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504
(SEQ ID NO:32)

Послідовність ДНК для Fc H8L6 (TSC337):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:33)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H8L6 (TSC337):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504
(SEQ ID NO:34)

Послідовність ДНК для Fc H8L7 (TSC338):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:35)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H8L7 (TSC338):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:36)

Послідовність ДНК для Fc H8L8 (TSC339):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:37)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H8L8 (TSC339):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 504
(SEQ ID NO:38)

Послідовність ДНК для Fc H10L6 (TSC340):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:39)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H10L6 (TSC340):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:40)

Послідовність ДНК для Fc H10L7 (TSC341):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:41)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H10L7 (TSC341):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:42)

Послідовність ДНК для Fc H10L8 (TSC342):
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:43)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для Fc H10L8 (TSC342):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:44)

Послідовність ДНК для TSC370:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:45)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC370:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS
420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC
480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:46)

Послідовність ДНК для TSC371:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:47)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC371:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT
120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN
240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI
300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF
360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS
420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC
480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:48)

Послідовність ДНК для TSC372:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:49)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC372:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR 300
QAPGQGLEWM
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD 420
RVTMTCSASS
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:50)

Послідовність ДНК для TSC390:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:51)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC390:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:52)

Послідовність ДНК для TSC391:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
gtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:53)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC391:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:54)
Послідовність ДНК для TSC392:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:55)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC392:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:56)

Послідовність ДНК для TSC393:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:57)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC393:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:58)

Послідовність ДНК для TSC394:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
(SEQ ID NO:59)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC394:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(SEQ ID NO:60)

Послідовність ДНК для TSC408:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680
gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat cacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301
(SEQ ID NO:61)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC408:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60
RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120
GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW 180
MGYFNPYNDY TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240
SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300

VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360
EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480
SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540
EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600
NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTITCS 660
ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720
YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746
(SEQ ID NO:62)

Послідовність ДНК для TSC409:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680
gagtggatgg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301
(SEQ ID NO:63)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC409:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60
RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG
120
GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW
MGYFNPYNDY 180
TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV
240
SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
300
VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI
360
EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK
420
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS
480
SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL
540
EWMGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY
600
NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS
VGDRVTMTCS 660
ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT
720
YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:64)

Послідовність ДНК для TSC410:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680
gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301
(SEQ ID NO:65)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC410:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60
RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120
GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180
TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240
SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300
VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360
EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480
SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGAEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540
EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600
NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS 660
VGDRVTMTCS ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720
YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746
(SEQ ID NO:66)

Послідовність ДНК для TSC411:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680
gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301

(SEQ ID NO:67)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для TSC411:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60
RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120
GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW 180
MGYFNPYNDY TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240
SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300
VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360
EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480
SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540
EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600
NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS 660
VGDRVTMTCS ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720
YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:68)

Послідовність ДНК для CAS105:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620
ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680
aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800
acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860
cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920
actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggaggtgg tggctctgca 1980
caagacatcc agatgaccca gtctccaagc agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc 2040
accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca gcagaagccg 2100
ggcaaggccc ccaaaagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg agtccctgct 2160
cgcttcagtg gcagtgggtc tgggaccgac tataccctca caatcagcag cctgcagccc 2220
gaagatttcg ccacttatta ctgccagcag tggagtcgta acccacccac gttcggaggg 2280
gggaccaagc tacaaattac atcctccagc taa 2313
(SEQ ID NO:69)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для CAS105:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60
NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120
SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240
QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360
NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480
PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVES GGGVVQPGRS LRLSCKASGY TFTRSTMHWV 540
RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR FTISADKSKS TAFLQMDSLR PEDTGVYFCA 600
RPQVHYDYNG FPYWGQGTPV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSA QDIQMTQSPS SLSASVGDRV 660
TMTCSASSSV SYMNWYQQKP GKAPKRWIYD SSKLASGVPA RFSGSGSGTD YTLTISSLQP 720
EDFATYYCQQ WSRNPPTFGG GTKLQITSSS 750

(SEQ ID NO:70)

Послідовність ДНК для анти-CD37 X TSC445:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:71)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для анти-CD37 X TSC445:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60
NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120
SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240
QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360
NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480
PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540
RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600
RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660
DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS 720
LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754
(SEQ ID NO:72)

Послідовність ДНК для анти-CD37 X TSC452:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620
ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680
aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800
acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860
cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920
actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325
(SEQ ID NO:73)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для анти-CD37 X TSC452:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60
60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120
SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240
QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360
NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480
PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVES GGGVVQPGRS LRLSCKASGY TFTRSTMHWV 540
RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR FTISADKSKS TAFLQMDSLR PEDTGVYFCA 600
RPQVHYDYNG FPYWGQGTPV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660
DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS 720
LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754
(SEQ ID NO:74)

Послідовність ДНК для анти-CD37 X TSC453:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggaggtgg tggctctggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccaagca gcctgtctgc aagcgtgggg 2040
gacagggtca ccatgacctg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtaccag 2100

cagaagccgg gcaaggcccc caaaagatgg atttatgact catccaaact ggcttctgga 2160
gtccctgctc gcttcagtgg cagtgggtct gggaccgact ataccctcac aatcagcagc 2220
ctgcagcccg aagatttcgc cacttattac tgccagcagt ggagtcgtaa cccacccacg 2280
ttcggagggg ggaccaagct acaaattaca tcctccagct aa 2322
(SEQ ID NO:75)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для анти-CD37 X TSC453:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60
NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120
SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240
QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360
NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480
PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540
RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600
RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSSLSASVG 660
DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPARFSGSGS GTDYTLTISS 720
LQPEDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKLQIT SSS 753
(SEQ ID NO:76)

Послідовність ДНК для анти-CD37 X TSC454:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325
(SEQ ID NO:77)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для анти-CD37 X TSC454:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60
NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120
SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240
QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360
NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480
PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540
RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600
RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660
DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS 720
LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754
(SEQ ID NO:78)

Послідовність ДНК для анти-CD37 X TSC455:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt atactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325
(SEQ ID NO:79)
Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для анти-CD37 X TSC455:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60
NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120
SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240
QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360
NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480
PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540
RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600
RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660
DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEYTLTISS 720
LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754
(SEQ ID NO:80)

Послідовність ДНК для анти-CD37 X TSC456:
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt atactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:81)

Сигнальна послідовність представлена залишками від 1 до 60

Послідовність зрілого білка для анти-CD37 X TSC456:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60
NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120
SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240
QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360
NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480
PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600
RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660
DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTDYTLTISS 720
LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754
(SEQ ID NO:82)

Білкова послідовність для TSC455 анти-CD3 scFv

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQK FKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSK LASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS
(SEQ ID NO:83)

Білкова послідовність для TSC456 анти-CD3 scFv

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQK FKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSK LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS
(SEQ ID NO:84)

Білкова послідовність для DRA222 анти-CD3 scFv

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQK FKDRFTISADKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSAQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLAS GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITSSS
(SEQ ID NO:85)

Білкова послідовність для варіабельного важкого домену TSC455 і TSC456

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQK FKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:86)

Білкова послідовність для варіабельного важкого домену DRA222

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQK FKDRFTISADKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSS
(SEQ ID NO:87)

Білкова послідовність для варіабельного легкого домену TSC455

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSG SGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRS
(SEQ ID NO:88)

Білкова послідовність для варіабельного легкого домену TSC456

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSG SGSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRS
(SEQ ID NO:89)

Білкова послідовність для варіабельного легкого домену DRA222

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSG
SGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITS
(SEQ ID NO:90)

Cris7 i DRA222 VH CDR1 (Kabat) RSTMH (SEQ ID NO:91)
Cris7 i DRA222 VH CDR2 (Kabat) YINPSSAYTNYNQKFK (SEQ ID NO:92)
Cris7 i DRA222 VH CDR3 (Kabat) QVHYDYNGFPY (SEQ ID NO:93)
Cris7 i DRA222 VL CDR1 (Kabat) SASSSVSYMN (SEQ ID NO:94)
Cris7 i DRA222 VL CDR2 (Kabat) DSSKLAS (SEQ ID NO:95)
Cris7 i DRA222 VL CDR3 (Kabat) QQWSRNPPT (SEQ ID NO:96)

Cris7 i DRA222 VH CDR1 (IMGT) GYTFTRST (SEQ ID NO:199)
Cris7 i DRA222 VH CDR2 (IMGT) INPSSAYT (SEQ ID NO:200)
Cris7 i DRA222 VH CDR3 (IMGT) ARPQVHYDYNGFPY (SEQ ID NO:201)
Cris7 i DRA222 VL CDR1 (IMGT) ASSSVSY (SEQ ID NO:202)
Cris7 i DRA222 VL CDR2 (IMGT) DSS (SEQ ID NO:203)
Cris7 i DRA222 VL CDR3 (IMGT) QQWSRNPPT (SEQ ID NO:204)

Послідовність ДНК для ROR133:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agcccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatct
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaaggg
ccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgc
ccggggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaatt
caaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtct
atttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggt
ctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacag
ggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatg
actcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccga
agatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa
(SEQ ID NO:97)

Послідовність зрілого білка для ROR133:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpgrslrlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggs
twyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppk
pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiska
kgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytny
nqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsas
vgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitss
s
(SEQ ID NO:98)

Послідовність ДНК для ROR193:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatct
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaaggg
ccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgc
ccggggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaat
tcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgt
attactgtgcgagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggcggt
tcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtag
gagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatg
gatttatgactcatccaaactggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagagtatactctcaccatcagcagcctgc
agcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctc
cagctaa

(SEQ ID NO:99)

Послідовність зрілого білка для ROR193:

DiqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppkllIyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpgrslrlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggs
twyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppk
pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiska
kgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssayt
nynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqsps
tlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgteytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkv
eikrsss

(SEQ ID NO:100)

Послідовність ДНК для ROR134:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatct
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgccgactcggtgaaggg
ccggttcaccatctcccggcactcctccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgc
ccggggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaatt

caaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtct
atttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggt
ctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacag
ggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatg
actcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccga
agatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa
(SEQ ID NO:101)

Послідовність зрілого білка для ROR134:

Diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpggslrlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggs
twyadsvkgrftisrhsskntlylqmnslraedtavyfcargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnyn
qkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasv
gdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss
(SEQ ID NO:102)

Послідовність ДНК для ROR189:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtcccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatct
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgccgactcggtgaaggg
ccggttcaccatctcccggcactcctccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgc
ccggggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaat
tcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgt
attactgtgcgagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggcggt
tcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtag
gagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatg
gatttatgactcatccaaactggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgc
agcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctc
cagctaa
(SEQ ID NO:103)

Послідовність зрілого білка для ROR189:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpggslrlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggs
twyadsvkgrftisrhsskntlylqmnslraedtavyfcargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytn
ynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstl
sasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkve
ikrsss
(SEQ ID NO:104)

Послідовність ДНК для ROR154:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatca
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaaggg
ccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgc
ccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaatt
caaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtct
atttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggt
ctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacag
ggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatg
actcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccga
agatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa
(SEQ ID NO:105)

Послідовність зрілого білка для ROR154:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggst
wyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnyn
qkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasv
gdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss
(SEQ ID NO:106)

Послідовність ДНК для ROR185:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatca
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaaggg
ccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgc
ccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaat
tcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgt

attactgtgcgagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggcggt
tcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtag
gagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatg
gatttatgactcatccaaactggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgc
agcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctc
cagctaa

(SEQ ID NO:107)

Послідовність зрілого білка для ROR185:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggst
wyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytn
ynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstl
sasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkve
ikrsss

(SEQ ID NO:108)

Послідовність ДНК для ROR179:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctactggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatca
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaaggg
ccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgc
ccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaatt
caaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtct
atttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggt
ctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacag
ggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatg
actcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccga
agatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa

(SEQ ID NO:109)

Послідовність зрілого білка для ROR179:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsywtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggs
twyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppk
pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiska
kgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytny
nqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsas
vgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitss
s

(SEQ ID NO:110)

Послідовність ДНК для ROR186:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctactggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatca
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaaggg
ccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgc
ccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaat
tcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgt
attactgtgcgagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggcggt
tcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtag
gagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatg
gatttatgactcatccaaactggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgc
agcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctc
cagctaa

(SEQ ID NO:111)

Послідовність зрілого білка для ROR186:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppkllIyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsywtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggs
twyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppk
pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiska
kgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssayt
nynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqsps
tlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkv
eikrsss

(SEQ ID NO:112)

Послідовність ДНК для ROR181:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgtgtccggcaccgacatcaacgactaccccatct
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgccgactcggtgaaggg
ccggttcaccatctcccggcactcctccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgc
ccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaatt

caaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtct
atttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggt
ctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacag
ggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatg
actcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccga
agatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa
(SEQ ID NO:113)

Послідовність зрілого білка для ROR181:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpggslrlsctvsgtdindypiswvrqapgkglewigfinsggst
wyadsvkgrftisrhsskntlylqmnslraedtavyfcargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpk
dtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakg
qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnh
ytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynq
kfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvg
drvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss
(SEQ ID NO:114)

Послідовність ДНК для ROR191:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgtgtccggcaccgacatcaacgactaccccatct
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgccgactcggtgaaggg
ccggttcaccatctcccggcactcctccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgc
ccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaat
tcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgt
attactgtgcgagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggcggt
tcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtag
gagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatg
gatttatgactcatccaaactggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgc
agcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctc
cagctaa
(SEQ ID NO:115)

Послідовність зрілого білка для ROR191:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpggslrlsctvsgtdindypiswvrqapgkglewigfinsggst
wyadsvkgrftisrhsskntlylqmnslraedtavyfcargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpk
dtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakg
qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnh
ytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytny
nqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstls
asvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkvei
krsss
(SEQ ID NO:116)

Послідовність ДНК для ROR182:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcc
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccc
tgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcag
ctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccat
cacctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagg
gccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcg
cccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgaca
aaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatg
atctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg
gctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
ccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctc
cttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctct
caggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagat
ctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaa
attcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgt
ctatttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagg
gtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggac
agggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggattt
atgactcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagccc
gaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa
(SEQ ID NO:117)

Послідовність зрілого білка для ROR182:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppkllIyrasnlasgvpdrfsgsgsgtdftltissleaedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggst
wyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyklttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnyn
qkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasv
gdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss
(SEQ ID NO:118)

Послідовність ДНК для ROR192:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcc
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccc
tgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcag
ctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccat
cacctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagg
gccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcg
cccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgaca
aaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatg
atctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg
gctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
cccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
ccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctc
cttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctct
caggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatatacttcagcagat
ctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaa
attcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgt

gtattactgtgcgagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggcg
gttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgt
aggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagag
atggatttatgactcatccaaactggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcct
gcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacggtc
ctccagctaa
(SEQ ID NO:119)

Послідовність зрілого білка для ROR192:
diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppklliyrasnlasgvpdrfsgsgsgtdftltissleaedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesgglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggst
wyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytn
ynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstl
sasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkve
ikrsss
(SEQ ID NO:120)

Химерне біспецифічне анти-CD123 (VLVH) х анти-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv
Dimmsqspsslavsvgekftmtckssqslffgstqknylawyqqkpgqspklliywastresgvpdrftgsgsgtdftlaissvmpedlav
yycqqyynypwtfgggtkleikggggsggggsggggsggggsvqlqesgpglvkpsqslsltcsvtdysitsgyywnwirqfpgnklewmg
yisydgsnnynpslknrisitrdtsknqfflklssvttedtatyycsrgegfyfdswgqgttltvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfpp
kpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektisk
akgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheal
hnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssa
ytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqs
pstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggt
kveikrsss (SEQ ID NO:197)

Химерне біспецифічне анти-CD123 (VHVL) х анти-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv
Vqlqesgpglvkpsqslsltcsvtdysitsgyywnwirqfpgnklewmgyisydgsnnynpslknrisitrdtsknqfflklssvttedtatyy
csrgegfyfdswgqgttltvssggggsggggsggggsggggsdimmsqspsslavsvgekftmtckssqslffgstqknylawyqqkpgqs
pklliywastresgvpdrftgsgsgtdftlaissvmpedlavyycqqyynypwtfgggtkleikssspkssdkthtcppcpapeaagapsvflf
ppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekti
skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhe
alhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpss
aytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtq
spstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgg
gtkveikrsss (SEQ ID NO:198)

Послідовність ДНК для TSC471:
atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgatatccagatgacccagtctccatccgccat
gtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcgagtaagagcattagcaaatatttagcctggtttcagcagaaaccagggaa
agttcctaagctccgcatccattctggatctactttgcaatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatctgggacagaatttactctcacca
tcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcatattgaatacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtggaaat
caaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctcaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaa
gcctggggcttcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggatacacattcactgactactacatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagg
gcttgagtggatgggatattttaatccttataatgattatactagatacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtctat
cagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcaagatcggatggttactacgatgctatgga
ctactggggtcaaggaaccacagtcaccgtctcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctg
aagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag
gagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctc
caacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccat
cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagca
atgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccg
ggttccggaggtggcggttcgggaggtggcgggtcaggaggtgggggctctccttcacaggtgcagctggtgcagtctggtcctgaggtgaaa

aagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggatacacctttagccggtccaccatgcattgggtgaggcaggctcctggaca
gggcctggagtggatcggctacatcaaccccagcagcgcttataccaactacaatcagaagtttaaggaccgggtgaccatcaccgccgata
agtccaccagcaccgcctacatggagctgtccagcctgaggagcgaggataccgccgtgtactattgcgcccggccccaggtccattacgac
tacaacggcttcccctattggggccagggaaccctggtgaccgtgtccagcggtggcggtggcagcggcggcggcggctctggcggaggtg
gcagcggcggaggggctccgacattcagatgacccagtccccctccaccctgtccgctagcgtgggcgatcgggtgaccatgacctgcag
cgccagcagctccgtgtcctacatgaactggtaccagcagaagcccggcaaggctcccaagaggtggatttacgactccagcaagctggcc
tctggtgtccccagcaggttctctggtagcggcagcggcacagactacaccctgaccatctcctccctgcagcccgacgatttcgccacctacta
ttgccagcagtggtcccggaatccccctacctttggcggcggcaccaaggtggagatcaagaggagctaa (SEQ ID NO:205)

Послідовність зрілого білка для TSC471:

Diqmtqspsamsasvgdrvtitcrasksiskylawfqqkpgkvpklrihsgstlqsgvpsrfsgsgsgteftltisslqpedfatyycqqhie
ypwtfgqgtkveikrggggsggggsggggsqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytftdyymhwvrqapgqglewmgyfnpyndytr
yaqkfqgrvtmtrdtsistaymelsslrsddtavyycarsdgyydamdywgqgttvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgsggggsggggsggggspsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytny
nqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstls
asvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkvei
krs (SEQ ID NO:206)

Послідовність ДНК для ROR243:

atggaggctcccgctcagctgctgttcctcctgctgctctggctgcccgacaccacaggcgacatccagatgacccagtccccttcctccct
gtccgctagcgtgggcgatagggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccattgactccaatctggcctggttccagcagaagcccggac
agccccccaagctgctgatttacagggcctccaacctggcttccggcgtgcctgacaggttctccggatccggcagcggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctggaggccgaggatgtcgccacctactactgtctgggcggcgtgggcgctgtgagctatcggacctccttcggcggcggc
accaaggtggagatcaagggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggcggaggctccggcggcggcggcagcgaggtgc
agctggtggaaagcggaggaggcctggtgcagcctggaaggtccctgaggctgtcctgcacagccagcggctccgacatcaacgactacc
ccatcacctgggtgaggcaggctcctggccagggcctggaatggatcggctttatcaacagcggcggcagcacctggtatgcttcctgggtga
agggccggttcaccattagcagggacgactccaagtccattgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactac
tgcgccaggggctacagcacctattaccgggactttaacatctggggccagggcacactggtcaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctg
acaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct
catgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagg
actggctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg
cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggc
ttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc
acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttccggaggaggggttcaggtgggggaggttctggcggcgggggaagcc
cttcacaggtgcaactggtgcagagtggacccgaggttaaaaaaccagggtcctccgttaaggttagctgcaaagcctctggctacacattttc
caggagtacaatgcactgggtgaggcaggctcctggacagggactcgagtggatcgggtatatcaacccatctagcgcctataccaattaca
accaaaagtttaaggaccgagttaccattaccgctgacaaatccaccagtacagcttatatggagctgtcatctcttaggtccgaggacactgct
gtttattactgcgctcgtcctcaggttcactatgactataatggttttccctactggggtcagggaaccctggtgactgtctcttctggcggtggaggc
agcggtgggggtgggtctggaggcggtggcagtggcggcggaggctctgatattcagatgactcagtctcctagcactctcagcgccagcgtg
ggggatcgtgtgacaatgacttgctccgctagcagtagtgtgtcttacatgaattggtatcagcagaagcccgggaaagcacctaagcgctgg
atctatgactcttccaagctggcaagtggtgtcccctcacggttctctggctcaggttctggtactgactatactttgactatctcctccctccagcccg
atgatttcgctacctattattgtcagcagtggagccgtaacccacccactttcggaggcggtaccaaagtggagatcaagaggtcatga (SEQ
ID NO:207)

Послідовність зрілого білка для ROR243:

DiqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppkllIyrasnlasgvpdrfsgsgsgtdftltissleaedvatyyclggvg
avsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggst
wyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgsggggsggggsggggspsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytny
nqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstls
asvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkvei
krs (SEQ ID NO:208)

Послідовність ДНК для TSC266:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgatatccagatgacccagtctccatccgccat
gtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcgagtaagagcattagcaaatatttagcctggtttcagcagaaaccagggaa
agttcctaagctccgcatccattctggatctactttgcaatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatctgggacagaatttactctcacca
tcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcatattgaatacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtggaaat
caaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctcaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaa
gcctggggcttcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggatacacattcactgactactacatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagg
gcttgagtggatgggatattttaatccttataatgattatactagatacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtctat
cagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcaagatcggatggttactacgatgctatgga
ctactggggtcaaggaaccacagtcaccgtctcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctg
aagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag
gagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggcgtacgcgtgcgcggtctc
caacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccat
cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagca
atgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccg
ggtcagaggcacaacaattcttccctgaatacaggaactcagatggcaggtcattctccgaattctcaggtccagctggtggagtctgggggcg
gagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccc
tggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcag
acaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtccactat
gattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggt
ggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagct
caagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttcgccacttattactgccagca
gtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa (SEQ ID NO:209)

Білкова послідовність для TSC266:

Diqmtqspsamsasvgdrvtitcrasksiskylawfqqkpgkvpklrihsgstlqsgvpsrfsgsgsgteftltisslqpedfatyycqqhie
ypwtfgqgtkveikrggggsggggsggggsqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytftdyymhwvrqapgqglewmgyfnpyndytr
yaqkfqgrvtmtrdtsistaymelsslrsddtavyycarsdgyydamdywgqgttvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkp
kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkayacavsnkalpapiektiskak
gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgqrhnnsslntgtqmaghspnsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytny
nqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsas
vgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfggtklqitss
s (SEQ ID NO:210)

Послідовність ДНК для ROR206:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatca
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaaggg
ccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgc
ccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaatt
caaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtct
atttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggt
ctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacag

ggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatg
actcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccga
agatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagc (SEQ
ID NO:211)

Білкова послідовність для ROR206:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPK
LLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWI
GFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLV
TVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVESGGG
VVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKS
TAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAQDIQ
MTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGT
DYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITSSS (SEQ ID NO:212)

Послідовність ДНК для ROR207:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtccccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggca
agcccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgg
caccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagct
ggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatca
cctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaaggg
ccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgc
ccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaa
aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatga
tctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
caagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc
ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctc
aggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaat
tcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgt
attactgtgcgagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggcggt
tcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtag
gagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatg
gatttatgactcatccaaactggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgc
agcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctc
cagc (SEQ ID NO:213)

Білкова послідовність для ROR207:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPK
LLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWI
GFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLV
TVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVQSGPE
VKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGS
GSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS (SEQ ID NO:214)

Послідовність ДНК для ROR208:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtcccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcc
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccc
tgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcag
ctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccat
cacctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagg
gccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcg
cccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgaca
aaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatg
atctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg
gctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagc
cccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
ccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctc
cttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctct
caggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagat
ctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaa
attcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgt
ctatttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagg
gtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggac
agggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggattt
atgactcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagccc
gaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagc
(SEQ ID NO:215)

Білкова послідовність для ROR208:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPK
LLIYRASNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWI
GFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLV
TVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVESGGG
VVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKS
TAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAQDIQ
MTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGT
DYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITSSS (SEQ ID NO:216)

Послідовність ДНК для ROR209:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccagtcccctcctccct
gtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcc
agccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccc
tgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcag
ctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccat
cacctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagg
gccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcg
cccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgaca
aaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatg
atctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg
gctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagc
cccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
ccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctc
cttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac

cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctct
caggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagat
ctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaa
attcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgt
gtattactgtgcgagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggcg
gttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgt
aggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagag
atggatttatgactcatccaaactggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcct
gcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacggtc
ctccagc (SEQ ID NO:217)

Білкова послідовність для ROR209:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPK
LLIYRASNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWI
GFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLV
TVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVQSGPE
VKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGS
GSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS (SEQ ID NO:218)

Послідовність ДНК для ROR231:

atggaggcacccgcccagctgctgttcttgttgctgctgtggctccctgataccaccggagacatccagatgacccaatccccttctagtctc
tccgctagcgtcggagaccgcgtgaccatcaattgtcaagcatctcagagtattgacagcaatctcgcctggtttcagcagaagccaggaaag
ccacccaagctcctgatttatagggctagcaacctggcttctggtgtccctagtaggttcagcggctctgggagtggcacagacttcaccctgac
cattagtagtctgcagcccgaagatgtcgctacctattactgcctcggaggagtgggtgccgtttcttatcgcacctcatttggaggtggcaccaa
agtggagatcaaaggtggtggcggctccgggggtggcgggtcagggggggggagggtctggaggcggcggatcagaagttcagctggtgg
aatctggaggaggtctggtgcagccaggcaggtccctccggctgagctgcactgcatccggctctgacattaatgactaccctatcacctgggt
gaggcaggcccccggtaaaggcctggagtggatcgggttcatcaattctggtggatctacttggtacgcaagctgggtgaaaggacgcttcac
aattagtagagacgactctaagtctatcgcatatctgcagatgaatagcttgaagacagaggacaccgccgtgtactattgtgcaagaggatac
tccacttactaccgcgatttcaatatctggggccagggaaccctggtgacagtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatg
cccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc
ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaa
ggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaacca
caggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacat
cgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctac
agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgc
agaagagcctctccctgtctccgggttccggaggcggcggctccggcggcggcggcagcggcggcggcggcagccccggatcccaggtg
cagctggtgcagtctggtcctgaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggatacacctttagccggtccacc
atgcattgggtgaggcaggctcctggacagggcctggagtggatcggctacatcaaccccagcagcgcttataccaactacaatcagaagttt
aaggaccgggtgaccatcaccgccgataagtccaccagcaccgcctacatggagctgtccagcctgaggagcgaggataccgccgtgtac
tattgcgcccggccccaggtccattacgactacaacggcttcccctattggggccagggaaccctggtgaccgtgtccagcggaggcggcgg
cagcggcggcggcggcagcggcggaggaggcagcggcggaggaggctccgacattcagatgacccagtccccctccaccctgtccgcta
gcgtgggcgatcgggtgaccatgacctgcagcgccagcagctccgtgtcctacatgaactggtaccagcagaagcccggcaaggctccca
agaggtggatttacgactccagcaagctggcctctggtgtccccagcaggttctctggtagcggcagcggcacagactacaccctgaccatct
cctccctgcagcccgacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccggaatccccctacctttggcggcggcaccaaggtggagatca
agaggagctccagc (SEQ ID NO:219)

Білкова послідовність для ROR231:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPK
LLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWI
GFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLV
TVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVQSGPE
VKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGS
GSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS (SEQ ID NO:220)

Послідовність ДНК для ROR233:

atggaggctcccgctcagctgctgttcctcctgctgctctggctgcccgacaccacaggcgacatccagatgacccagtccccttcctccct
gtccgctagcgtgggcgatagggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccattgactccaatctggcctggttccagcagaagcccggac
agccccccaagctgctgatttacagggcctccaacctggcttccggcgtgcctgacaggttctccggatccggcagcggcaccgacttcaccct
gaccatctcctccctggaggccgaggatgtcgccacctactactgtctgggcggcgtgggcgctgtgagctatcggacctccttcggcggcggc
accaaggtggagatcaagggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggcggaggctccggcggcggcggcagcgaggtgc
agctggtggaaagcggaggaggcctggtgcagcctggaaggtccctgaggctgtcctgcacagccagcggctccgacatcaacgactacc
ccatcacctgggtgaggcaggctcctggccagggcctggaatggatcggctttatcaacagcggcggcagcacctggtatgcttcctgggtga
agggccggttcaccattagcagggacgactccaagtccattgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactac
tgcgccaggggctacagcacctattaccgggactttaacatctggggccagggcacactggtcaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctg
acaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct
catgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagg
actggctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg
cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggc
ttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc
acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttccggaggcggcggctccggcggcggcggcagcggcggcggcggcagc
cccggatcccaggtgcagctggtgcagtctggtcctgaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggataca
cctttagccggtccaccatgcattgggtgaggcaggctcctggacagggcctggagtggatcggctacatcaaccccagcagcgcttatacca
actacaatcagaagtttaaggaccgggtgaccatcaccgccgataagtccaccagcaccgcctacatggagctgtccagcctgaggagcga
ggataccgccgtgtactattgcgcccggccccaggtccattacgactacaacggcttcccctattggggccagggaaccctggtgaccgtgtcc
agcggaggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggaggaggcagcggcggaggaggctccgacattcagatgacccagtcccc
ctccaccctgtccgctagcgtgggcgatcgggtgaccatgacctgcagcgccagcagctccgtgtcctacatgaactggtaccagcagaagc
ccggcaaggctcccaagaggtggatttacgactccagcaagctggcctctggtgtccccagcaggttctctggtagcggcagcggcacagac
tacaccctgaccatctcctccctgcagcccgacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccggaatccccctacctttggcggcggcac
caaggtggagatcaagaggagctccagc (SEQ ID NO:221)

Білкова послідовність для ROR233:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPK
LLIYRASNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWI
GFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLV
TVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVQSGPE
VKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGS
GSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS (SEQ ID NO:222)

Таблиця 15.

Узагальнені дані по послідовностях SEQ ID NO

Призначення	Опис	ДНК SEQ ID NO	Білкова SEQ ID NO
TSC311 або TSC312	Fc DRA222	1	2
TSC313	Fc H7L1	3	4
TSC314	Fc H7L4	5	6
TSC315	Fc H7L5	7	8

TSC316	Fc H8L1	9	10
TSC317	Fc H8L4	11	12
TSC318	Fc H8L5	13	14
TSC319	Fc H9L1	15	16
TSC320	Fc H9L4	17	18
TSC321	Fc H9L5	19	20
TSC322	Fc H10L1	21	22
TSC323	Fc H10L4	23	24
TSC324	Fc H10L5	25	26
TSC334	Fc H7L6	27	28
TSC335	Fc H7L7	29	30
TSC336	Fc H7L8	31	32
TSC337	Fc H8L6	33	34
TSC338	Fc H8L7	35	36
TSC339	Fc H8L8	37	38
TSC340	Fc H10L6	39	40
TSC341	Fc H10L7	41	42
TSC342	Fc H10L8	43	44
TSC370	TSC342 G27Y	45	46
TSC371	TSC342 M53I	47	48
TSC372	TSC342 I21M	49	50
TSC390	TSC370 A9P	51	52
TSC391	TSC370 A9P M53I	53	54
TSC392	TSC370 A9P I21M	55	56
TSC393	TSC370 M53I I21M	57	58
TSC394	TSC370 A9P M53I I21M	59	60
TSC408	Анти-PSMA X TSC391	61	62
TSC409	Анти-PSMA X TSC392	63	64
TSC410	Анти-PSMA X TSC393	65	66
TSC411	Анти-PSMA X TSC394	67	68
TSC471	Анти-PSMA X TSC456	205	206
TSC266	Анти-PSMA X DRA222 (huVL-VH 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv)	209	210
CAS105	Анти-CD37 X DRA222	69	70
Анти-CD37 X TSC445	Анти-CD37 X TSC394	71	72
Анти-CD37 X TSC452	Анти-CD37 X (TSC394 VL + DRA222 VH)	73	74
Анти-CD37 X TSC453	Анти-CD37 X (TSC394 VH + DRA222 VL)	75	76
Анти-CD37 X TSC454	Анти-CD37 X TSC394 E86D	77	78
Анти-CD37 X TSC455	Анти-CD37 X TSC394 F87Y	79	80
Анти-CD37 X TSC456	Анти-CD37 X TSC394 E86D F87Y	81	82
TSC455	TSC394 F87Y scFv (анти-CD3 scFv)		83
TSC456	TSC394 E86D F87Y scFv (анти-CD3 scFv)		84
DRA222	Анти-CD3 scFv		85
TSC455 і TSC456 VH	Варіабельний важкий домен TSC455 і TSC456		86
DRA222 VH	Варіабельний важкий домен DRA222		87
TSC455 VL	Варіабельний легкий домен TSC455		88
TSC456 VL	Варіабельний легкий домен TSC456		89

DRA222 VL	Варіабельний легкий домен DRA222		90
Cris7 і DRA222 VH CDR1 (Kabat)	Анти-CD3 VH CDR1		91
Cris7 і DRA222 VH CDR2 (Kabat)	Анти-CD3 VH CDR2		92
Cris7 і DRA222 VH CDR3 (Kabat)	Анти-CD3 VH CDR3		93
Cris7 і DRA222 VL CDR1 (Kabat)	Анти-CD3 VL CDR1		94
Cris7 і DRA222 VL CDR2 (Kabat)	Анти-CD3 VL CDR2		95
Cris7 і DRA222 VL CDR3 (Kabat)	Анти-CD3 VL CDR3		96
Cris7 і DRA222 VH CDR1 (IMGT)	Анти-CD3 VH CDR1		199
Cris7 і DRA222 VH CDR2 (IMGT)	Анти-CD3 VH CDR2		200
Cris7 і DRA222 VH CDR3 (IMGT)	Анти-CD3 VH CDR3		201
Cris7 і DRA222 VL CDR1 (IMGT)	Анти-CD3 VL CDR1		202
Cris7 і DRA222 VL CDR2 (IMGT)	Анти-CD3 VL CDR2		203
Cris7 і DRA222 VL CDR3 (IMGT)	Анти-CD3 VL CDR3		204
ROR133	Анти-ROR1 (R11 L7H15) X DRA222	97	98
ROR193	Анти-ROR1 (R11 L7H15) X TSC394 F87Y	99	100
ROR134	Анти-ROR1 (R11 L7H10) X DRA222	101	102
ROR189	Анти-ROR1 (R11 L7H10) X TSC394 E86D F87Y	103	104
ROR154	Анти-ROR1 (R11 L7H16) X DRA222	105	106
ROR185	Анти-ROR1 (R11 L7H15) X TSC394 E86D F87Y	107	108
ROR179	Анти-ROR1 (R11 L8H16) X DRA222	109	110
ROR186	Анти-ROR1 (R11 L8H16) X TSC394 E86D F87Y	111	112
ROR181	Анти-ROR1 (R11 L7H17) X DRA222	113	114
ROR191	Анти-ROR1 (R11 L7H17) X TSC394 E86D F87Y	115	116
ROR182	Анти-ROR1 (R11 L9H18) X DRA222	117	118
ROR192	Анти-ROR1 (R11 L9H18) X TSC394 E86D F87Y	119	120
ROR243	Гуманізоване, кодон-оптимізоване анти- ROR1 X анти-CD3 (батьківська анти- ROR1 молекула являє собою ROR192) scFv-Fc-scFv	207	208
ROR206	ROR133 S40T G113R x DRA222 Fc ADCC- K322A-H111 в pEE12.4	211	212
ROR207	ROR133 S40T G113R x TSC456 Fc ADCC- K322A-H111 в pEE12.4	213	214
ROR208	ROR174 S40T G113R x DRA222 Fc ADCC- K322A-H111 в pEE12.4	215	216
ROR209	ROR174 S40T G113R x TSC456 Fc ADCC- K322A-H111 в pEE12.4	217	218
ROR231	Анти-ROR1 X анти-CD3	219	220
ROR233	Анти-ROR1 X анти-CD3	221	222
	Химерне біспецифічне анти-CD123		197

	(VLVH) x анти-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv		
	Химерне біспецифічне анти-CD123 (VHVL) x анти-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv		198

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC
Tan, Philip
Blankenship, John W.

<120> ПОЛІПЕПТИДИ, ЯКІ ЗВ'ЯЗУЮТЬ CD3

<130> APVO-052/01WO

<150> US 62/221190
<151> 2015-09-21

<160> 222

<170> PatentIn версія 3.5

<210> 1
<211> 1560
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc DRA222 (TSC311 або TSC312) CD3-зв'язуючий домен

<400> 1
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt ggagtctggg 840

ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ctgggtaagg caggcccctg gacaaggtct ggaatggatt 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc 1020

acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca gccttcctgc agatggacag cctgaggccc 1080

gaggacaccg gcgtctattt ctgtgcacgg ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaagggac tcccgtcact gtctctagcg gtggcggagg gtctgggggt 1200

ggcggatccg gaggtggtgg ctctgcacaa gacatccaga tgacccagtc tccaagcagc 1260

ctgtctgcaa gcgtgggggg cagggtcacc atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt 1320

tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggcccccg aaagatggat ttatgactca 1380

tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat 1440

accctcacaa tcagcagcct gcagcccgaa gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg 1500

agtcgtaacc cacccacgtt cggagggggg accaagctac aaattacatc ctccagctaa 1560

<210> 2
<211> 499
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc DRA222 (TSC311 або TSC312) CD3-зв'язувчий домен

<400> 2

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu
260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

```
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe
305                 310                 315                 320

Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
385                 390                 395                 400

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
                405                 410                 415

Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
            420                 425                 430

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
        435                 440                 445

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
    450                 455                 460

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
465                 470                 475                 480

Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
                485                 490                 495
```

Ser Ser Ser

<210> 3
<211> 1569
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L1 (T5C313) CD3-зв'язуючий домен

<400> 3
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa 1569

<210> 4
<211> 502
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L1 (TSC313) CD3-зв'язуючий домен

<400> 4

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

```
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320
```

```
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
                485                 490                 495

Gln Ile Thr Ser Ser Ser
            500
```

<210> 5
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H7L4 (TSC314) CD3-зв'язуючий домен

<400> 5
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 6
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L4 (TSC314) CD3-зв'язуючий домен

<400> 6

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

```
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 7
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L5 (TSC315) CD3-зв'язуючий домен

<400> 7
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

accectgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 8
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L5 (TSC315) CD3-зв'язуючий домен

<400> 8

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190
```

```
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400
```

```
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 9
<211> 1569
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L1 (TSC316) CD3-зв'язуючий домен

<400> 9

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg      120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg      180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat      360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc      420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg      480
```

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggg ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa 1569

<210> 10
<211> 502
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L1 (TSC316) CD3-зв'язуючий домен

<400> 10

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

```
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
```

225 230 235 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
485 490 495

Gln Ile Thr Ser Ser Ser
500

<210> 11
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L4 (TSC317) CD3-зв'язувчий домен

<400> 11
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 12
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L4 (TSC317) CD3-зв'язуючий домен

<400> 12

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

```
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270
```

```
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480
```

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 13
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L9 (YSC318) CD3-зв'язуючий домен

<400> 13
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

```
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt     1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga     1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct     1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca     1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc     1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg     1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt     1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggagggg ccaaggtgga gatcaaacgg     1560

tcctccagct aa                                                        1572
```

<210> 14
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L5 (TSC318) CD3-зв'язуючий домен

<400> 14

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95
```

```
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
```

305 310 315 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 15
<211> 1569

<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H9L1 (TSC319) CD3-зв'язуючий домен

<400> 15
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa 1569

<210> 16
<211> 502
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H9L1 (TSC319) CD3-зв'язувчий домен

<400> 16

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

```
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350
```

```
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
                485                 490                 495

Gln Ile Thr Ser Ser Ser
            500
```

<210> 17
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H9L4 (TSC320) CD3-зв'язуючий домен

<400> 17
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggagggg ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 18

<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H9L4 (TSC320) CD3-зв'язувачий домен

<400> 18

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

```
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
```

385 390 395 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 19
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H9L5 (TSC321) CD3-зв'язуючий домен

<400> 19
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

gggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 20
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H9L5 (TSC321) CD3-зв'язуючий домен

<400> 20

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

```
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220
```

```
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430
```

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 21
<211> 1569
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L1 (TSC322) CD3-зв'язуючий домен

<400> 21
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

```
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat      780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg      840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc      900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg      960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc     1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct     1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt     1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga     1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct     1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca     1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt     1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg     1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc     1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc     1560
tccagctaa                                                             1569
```

<210> 22
<211> 502
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L1 (TSC322) CD3-зв'язуючий домен

<400> 22

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45
```

```
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255
```

```
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
```

465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
485 490 495

Gln Ile Thr Ser Ser Ser
500

<210> 23
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L4 (TSC323) CD3-зв'язуючий домен

<400> 23
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgacttcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 24
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L4 (TSC323) CD3-зв'язуючий домен

<400> 24

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

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

```
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300
```

```
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 25
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L5 (TSC324) CD3-зв'язувчий домен

<400> 25
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccgat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 26
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L5 (TSC324) CD3-зв'язуючий домен

<400> 26

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

```
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335
```

```
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 27
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L6 (TSC334) CD3-зв'язувчий домен

<400> 27

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 28
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L6 (TSC334) CD3-зв'язуючий домен

<400> 28

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

```
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380
```

```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 29
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L7 (TSC335) CD3-зв'язуючий домен

<400> 29

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg      120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg      180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      300
```

```
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat      360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc      420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg      480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc      540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct      600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc      660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac      720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat      780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg      840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc      900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg      960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc     1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct     1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt     1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga     1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct     1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca     1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt     1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg     1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt     1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg     1560
tcctccagct aa                                                        1572
```

<210> 30
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L7 (TSC335) CD3-зв'язуючий домен

<400> 30

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205
```

```
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                405                 410                 415
```

```
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Leu Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 31
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L8 (TSC336) CD3-зв'язуючий домен

<400> 31
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 32
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H7L8 (TSC336) CD3-зв'язуючий домен

<400> 32

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

```
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
```

245 250 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460

```
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 33
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L6 (TSC337) CD3-зв'язуючий домен

<400> 33

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg      120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg      180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat      360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc      420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg      480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc      540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct      600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc      660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac      720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcccctgaat      780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg      840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc      900
```

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 34
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc HBL6 (TSC337) CD3-зв'язуючий домен

<400> 34

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

```
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285
```

```
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495
```

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 35
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L7 (TSC338) CD3-зв'язуючий домен

<400> 35
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggagggg ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 36
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L7 (TSC338) CD3-зв'язуючий домен

<400> 36

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

```
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
```

325 330 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Leu Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 37
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Fc H8L8 (TSC339) CD3-зв'язуючий домен

<400> 37

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 38
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H8L8 (TSC339) CD3-зв'язуючий домен

<400> 38

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

```
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365
```

```
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 39
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L6 (TSC340) CD3-зв'язувочний домен

<400> 39
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 40
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L6 (T5C340) CD3-зв'язуючий домен

<400> 40

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190
```

```
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
```

405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 41
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L7 (TSC341) CD3-зв'язуючий домен

<400> 41
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 42
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L7 (TSC341) CD3-зв'язуючий домен

<400> 42

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

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

```
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240
```

```
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Leu Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445
```

```
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 43
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc N10L8 (TSC342) CD3-зв'язуючий домен

<400> 43

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg     120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg     180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc     240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag     300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat     360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc     420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg     480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc     540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct     600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc     660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac     720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcccctgaat     780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg     840
```

...

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggagggg ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 44
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc H10L8 (TSC342) CD3-зв'язуючий домен

<400> 44

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

```
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270
```

```
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
```

485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 45
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC370 CD3-зв'язуючий домен

<400> 45
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 46
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC370 CD3-зв'язуючий домен

<400> 46

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala

```
           100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320
```

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 47
<211> 1572
<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC371 CD3-зв'язуючий домен

<400> 47
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggagggg ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 48
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC371 CD3-зв'язуючий домен

<400> 48

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

```
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350
```

```
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 49
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC372 CD3-зв'язувчий домен

<400> 49
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 50
<211> 503

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC372 CD3-зв'язуючий домен

<400> 50

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

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

```
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400
```

```
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 51
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC390 CD3-зв'язуючий домен

<400> 51

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg      120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg      180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat      360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc      420
```

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcactgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 52
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC390 CD3-зв'язуючий домен

<400> 52

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

```
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220
```

```
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430
```

```
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 53
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC391 CD3-зв'язуючий домен

<400> 53

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg      120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg      180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat      360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc      420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg      480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc      540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct      600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc      660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac      720
```

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggagggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 54
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC391 CD3-зв'язуючий домен

<400> 54

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

```
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
```

260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 55
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC392 CD3-зв'язуючий домен

<400> 55
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggagggg ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 56
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC392 CD3-зв'язуючий домен

<400> 56

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

```
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300
```

```
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 57
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC393 CD3-зв'язувчий домен

<400> 57
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagctcctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 58
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC393 CD3-зв'язуючий домен

<400> 58

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

```
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
```

340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 59
<211> 1572
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC394 CD3-зв'язувачий домен

<400> 59
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

```
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg      120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg      180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat      360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc       420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg      480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc      540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct      600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc      660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac      720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat      780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg      840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc      900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata      960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc     1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct     1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt     1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga     1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct     1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca     1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt     1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg     1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc     1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg     1560
tcctccagct aa                                                        1572
```

<210> 60
<211> 503
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC394 CD3-зв'язувчий домен

<400> 60

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

```
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
                245                 250                 255

Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
            260                 265                 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        275                 280                 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305                 310                 315                 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            340                 345                 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        355                 360                 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380
```

```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
                405                 410                 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        435                 440                 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
    450                 455                 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            500
```

<210> 61
<211> 2301
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC408 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 61

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca      180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct      240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct      300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa      360
```

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat cacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

<210> 62
<211> 746
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC408 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 62

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

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

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190

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

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
```

```
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465                 470                 475                 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
                485                 490                 495

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
            500                 505                 510

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
        515                 520                 525

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
    530                 535                 540
```

```
Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545                 550                 555                 560

Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
                565                 570                 575

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
            580                 585                 590

Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
        595                 600                 605

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
625                 630                 635                 640

Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
                645                 650                 655

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
            660                 665                 670

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
        675                 680                 685

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
    690                 695                 700

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
705                 710                 715                 720

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
                725                 730                 735

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745
```

<210> 63
<211> 2301
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC409 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 63
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

```
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg     1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg     1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct     1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg     1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct     1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt     1680

gagtggatgg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag     1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc     1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac     1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt     1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg     1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt     2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag     2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt     2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact     2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaacccа cccactttcg gcggagggac caaggtggag     2280

atcaaacggt cctccagcta a                                               2301
```

<210> 64
<211> 746
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC409 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 64

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

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

```
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
        35                  40                  45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190

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

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
```

```
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465                 470                 475                 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
                485                 490                 495

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
            500                 505                 510

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
        515                 520                 525

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
    530                 535                 540

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545                 550                 555                 560

Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
                565                 570                 575

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
            580                 585                 590

Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
        595                 600                 605

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
625                 630                 635                 640

Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
                645                 650                 655

Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
            660                 665                 670
```

```
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
        675                 680                 685

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
    690                 695                 700

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
705                 710                 715                 720

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
                725                 730                 735

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745
```

<210> 65
<211> 2301
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC410 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 65

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca      180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct      240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct      300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa      360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt      420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca      480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg      540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat      600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc      660
```

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agccccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cacccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

<210> 66
<211> 746
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC410 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 66

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

```
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190

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

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365
```

```
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465                 470                 475                 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
                485                 490                 495

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
            500                 505                 510

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
        515                 520                 525

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
    530                 535                 540

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545                 550                 555                 560

Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
                565                 570                 575

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
```

```
            580                 585                 590

Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
        595                 600                 605

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
625                 630                 635                 640

Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
                645                 650                 655

Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
            660                 665                 670

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
        675                 680                 685

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
    690                 695                 700

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
705                 710                 715                 720

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
                725                 730                 735

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745
```

<210> 67
<211> 2301
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC411 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 67
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc agggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aagggaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

<210> 68
<211> 746
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC411 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 68

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

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

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

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

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

```
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190

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

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
```

```
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465                 470                 475                 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
                485                 490                 495
```

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
500 505 510

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
515 520 525

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
530 535 540

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545 550 555 560

Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
565 570 575

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
580 585 590

Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
595 600 605

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
625 630 635 640

Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
645 650 655

Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
660 665 670

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
675 680 685

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
690 695 700

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr

705 710 715 720

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
725 730 735

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745

<210> 69
<211> 2313
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> CAS105 анти-CD37 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 69
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcatttcg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620

ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680

aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800

acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860

cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920

actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggaggtgg tggctctgca 1980

caagacatcc agatgaccca gtctccaagc agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc 2040

accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca gcagaagccg 2100

ggcaaggccc ccaaaagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg agtccctgct 2160

cgcttcagtg gcagtgggtc tgggaccgac tataccctca caatcagcag cctgcagccc 2220

gaagatttcg ccacttatta ctgccagcag tggagtcgta acccacccac gttcggaggg 2280

gggaccaagc tacaaattac atcctccagc taa 2313

<210> 70
<211> 750
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> CAS105 анти-CD37 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 70

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205
```

```
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415
```

```
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
                485                 490                 495

Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser
        515                 520                 525

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    530                 535                 540

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                565                 570                 575

Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu
            580                 585                 590

Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
        595                 600                 605

Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
    610                 615                 620
```

```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
625                 630                 635                 640

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
                645                 650                 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
            660                 665                 670

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
        675                 680                 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    690                 695                 700

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705                 710                 715                 720

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
                725                 730                 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
            740                 745                 750
```

<210> 71
<211> 2325
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC445 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 71

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt      120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg      180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac      240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac      300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc      360
```

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag gaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 72
<211> 754
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC445 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 72

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

```
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335
```

```
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
                485                 490                 495

Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
            500                 505                 510

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
        515                 520                 525

Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    530                 535                 540
```

```
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
                565                 570                 575

Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
            580                 585                 590

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
        595                 600                 605

Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
                645                 650                 655

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
            660                 665                 670

Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
        675                 680                 685

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
    690                 695                 700

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705                 710                 715                 720

Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
                725                 730                 735

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
            740                 745                 750
```

Ser Ser

<210> 73
<211> 2325
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC452 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 73
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620

ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680

aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800

acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860

cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920

actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag gaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 74
<211> 754
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC452 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 74

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

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
```

```
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445
```

...

```
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
                485                 490                 495

Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser
        515                 520                 525

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    530                 535                 540

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                565                 570                 575

Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu
            580                 585                 590

Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
        595                 600                 605

Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
                645                 650                 655
```

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
660 665 670

Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720

Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750

Ser Ser

<210> 75
<211> 2322
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC453 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 75
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cggggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggaggtgg tggctctggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccaagca gcctgtctgc aagcgtgggg 2040

gacagggtca ccatgacctg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtaccag 2100

cagaagccgg gcaaggcccc caaaagatgg atttatgact catccaaact ggcttctgga 2160

gtccctgctc gcttcagtgg cagtgggtct gggaccgact ataccctcac aatcagcagc 2220

ctgcagcccg aagatttcgc cacttattac tgccagcagt ggagtcgtaa cccacccacg 2280

ttcggagggg ggaccaagct acaaattaca tcctccagct aa 2322

<210> 76
<211> 753
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC453 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 76

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
```

340 345 350

Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
485 490 495

Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
500 505 510

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
515 520 525

Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
530 535 540

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545 550 555 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
565 570 575

Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
580 585 590

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605

Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
645 650 655

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
660 665 670

Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
690 695 700

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser
740 745 750

Ser

<210> 77
<211> 2325
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC454 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 77
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct cagggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 3325

<210> 78
<211> 754
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC454 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 78

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
```

```
    450                 455                 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
                485                 490                 495

Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
            500                 505                 510

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
        515                 520                 525

Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    530                 535                 540

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
                565                 570                 575

Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
            580                 585                 590

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
        595                 600                 605

Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
                645                 650                 655

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
            660                 665                 670
```

Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720

Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750

Ser Ser

<210> 79
<211> 2325
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC455 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 79
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cggggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

...

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt atactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag gaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 80
<211> 754
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC455 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 80

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140

```
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350
```

```
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
                485                 490                 495

Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
            500                 505                 510

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
        515                 520                 525

Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    530                 535                 540

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
```

565 570 575

Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
580 585 590

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605

Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
645 650 655

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
660 665 670

Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720

Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750

Ser Ser

<210> 81
<211> 2325

<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC456 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 81
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gccccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt atactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag gaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 82
<211> 754
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> анти-CD37 X TSC456 анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 82

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

```
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460
```

```
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
                485                 490                 495

Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
            500                 505                 510

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
        515                 520                 525

Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    530                 535                 540

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
                565                 570                 575

Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
            580                 585                 590

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
        595                 600                 605

Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
                645                 650                 655

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
            660                 665                 670

Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
```

675 680 685

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720

Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750

Ser Ser

<210> 83
<211> 251
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC455 CD3 scFv CD3-зв'язуючий домен

<400> 83

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

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

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

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

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
    130                 135                 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
145                 150                 155                 160

Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
                165                 170                 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
        195                 200                 205

Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
    210                 215                 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
                245                 250
```

<210> 84
<211> 251
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC456 CD3 scFv CD3-зв'язувчий домен

<400> 84

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

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

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

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

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
    130                 135                 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
145                 150                 155                 160

Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
                165                 170                 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
        195                 200                 205
```

```
Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
    210                 215                 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
                245                 250
```

<210> 85
<211> 247
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> DRA222 CD3 scFv CD3-зв'язуючий домен

<400> 85

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

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

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

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

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125
```

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
    130                 135                 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
145                 150                 155                 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
                165                 170                 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
            180                 185                 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
        195                 200                 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
                245
```

<210> 86
<211> 121
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Варіабельний важкий домен TSC455 і TSC456, CD3-зв'язуючий домен

<400> 86

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

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

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

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

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

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

<210> 87
<211> 121
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Варіабельний важкий домен DRA222, CD3-зв'язуючий домен

<400> 87

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

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

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

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

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
```

85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 108
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Варіабельний легкий домен TSC455, CD3-зв'язуючий домен

<400> 88

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

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

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

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
100 105

<210> 89
<211> 108
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Варіабельний легкий домен TSC456, CD3-зв'язуючий домен

<400> 89

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

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

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

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
100 105

<210> 90
<211> 107
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Варіабельний легкий домен DRA222, CD3-зв'язуючий домен

<400> 90

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

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

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95

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

<210> 91
<211> 5
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 і DRA222 VH CDR1 (Kabat) CD3-зв'язуючий домен

<400> 91

Arg Ser Thr Met His
1 5

<210> 92
<211> 16
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 і DRA222 VH CDR2 (Kabat) CD3-зв'язуючий домен

<400> 92

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

<210> 93
<211> 11
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Cris7 i DRA222 VH CDR3 (Kabat) CD3-зв'язуючий домен

<400> 93

Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 94
<211> 10
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 i DRA222 VL CDR1 (Kabat) CD3-зв'язуючий домен

<400> 94

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 95
<211> 7
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 i DRA222 VL CDR2 (Kabat) CD3-зв'язуючий домен

<400> 95

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 i DRA222 VL CDR3 (Kabat) CD3-зв'язуючий домен

<400> 96

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 97
<211> 2304
<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR133 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 97
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtggggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactaccccа tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtctctgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaactcccgt cactgtctct 1920

agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980

cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 98
<211> 747
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR133 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 98

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

```
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

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

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255
```

```
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
```

```
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
            500                 505                 510

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
            580                 585                 590

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625                 630                 635                 640

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
                645                 650                 655

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            660                 665                 670

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
        675                 680                 685
```

```
Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    690                 695                 700

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705                 710                 715                 720

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
                725                 730                 735

Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
            740                 745
```

<210> 99
<211> 2316
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR193 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 99

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc     120

atcaactgcc agggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc     180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc     240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc     300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc     360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc     420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc     480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac     540

gactaccccа tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc     600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga aggggccggtt caccatctcc     660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc     720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc     780
```

```
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca      840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca       900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac      960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat     1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc     1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac     1140
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa     1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg     1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg     1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc     1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc     1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg     1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gcccgggctct     1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc     1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc     1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac     1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac     1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa     1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc     1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga     1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc     2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca     2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca     2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag tatactctca ccatcagcag cctgcagcct     2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga     2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa                               2316
```

<210> 100
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR193 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 100

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160

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

...

```
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
```

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
            500                 505                 510

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
            580                 585                 590

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
```

595 600 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 101
<211> 2304
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR134 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 101
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcggtga agggccggtt caccatctcc 660

cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720

gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagccccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gcccgggctct 1560

caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg cttctggcta caccttttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatcctа gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920

agcggtggcg gagggtctgg aggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980

cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc aggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg aggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 102
<211> 747
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR134 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 102

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

```
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

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

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
```

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
            500                 505                 510
```

```
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
            580                 585                 590

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625                 630                 635                 640

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
                645                 650                 655

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            660                 665                 670

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
        675                 680                 685

Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    690                 695                 700

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705                 710                 715                 720

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
```

725 730 735

Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

<210> 103
<211> 2316
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR189 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 103
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactaccccа tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcggtga agggccggtt caccatctcc 660

cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720

gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620

tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680

cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920

tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980

tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040

accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100

gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 104
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR189 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 104

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

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

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
    210                 215                 220
```

```
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

```
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
            500                 505                 510

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
            580                 585                 590

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640
```

```
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
                645                 650                 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
            660                 665                 670

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
        675                 680                 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    690                 695                 700

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705                 710                 715                 720

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
                725                 730                 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745                 750
```

<210> 105
<211> 2304
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR154 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 105

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt       60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc      120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc      180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc      240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc      300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc      360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc      420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc      480
```

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga aggggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagccccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg cttctggcta caccttttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac acrggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920

agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980

cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtgggt ctgggaccga ctatacccтc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 106
<211> 747
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR154 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 106

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

```
    130                 135                 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
```

```
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
            500                 505                 510

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560
```

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
565 570 575

Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
580 585 590

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625 630 635 640

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
645 650 655

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
660 665 670

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
675 680 685

Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
690 695 700

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705 710 715 720

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
725 730 735

Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

<210> 107
<211> 2316
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR185 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 107
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc agggctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactaccccа tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga aggggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620

tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680

cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920

tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980

tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040

accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100

gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 100
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR185 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 100

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

```
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
```

```
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
```

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525

Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
580 585 590

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685

```
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    690                 695                 700

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705                 710                 715                 720

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
                725                 730                 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745                 750
```

<210> 109
<211> 2304
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> RO8179 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 109

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc     120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc     180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc     240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc     300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ctggacctcc     360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc     420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc     480

ctggtgcagc ccgggcggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac     540

gactaccccа tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc     600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc     660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc     720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc     780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca     840
```

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctcggcg gtggcggatc gcccgggctct 1560

caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagcctac 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaactccgt cactgtctct 1920

agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980

cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 110

<211> 747
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR179 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 110

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Trp Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160

Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

```
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
```

385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
500 505 510

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525

Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
565 570 575

Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
580 585 590

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605

```
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625                 630                 635                 640

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
                645                 650                 655

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            660                 665                 670

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
        675                 680                 685

Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    690                 695                 700

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705                 710                 715                 720

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
                725                 730                 735

Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
            740                 745
```

<210> 111
<211> 2316
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR186 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 111

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc     120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc     180
```

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ctggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactaccccа tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620

tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680

cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920

tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980

tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040

accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100

gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 112
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR186 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 112

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

```
Tyr Trp Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
```

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
            500                 505                 510

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

515 520 525

Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
580 585 590

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 113
<211> 2304
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR1B1 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 113
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc ccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tcctgcaccg tgtccggcac cgacatcaac 540

gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc ccccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcggtga agggccggtt caccatctcc 660

cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720

gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg cttctggcta caccttttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagcctac 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaactcccgt cactgtctct 1920

agcggtggcg gaggggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980

cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtgggt ctgggaccga ctatacccte acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 114
<211> 747
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR181 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 114

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Thr Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

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

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
    210                 215                 220
```

```
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

```
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
            500                 505                 510

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
            580                 585                 590

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625                 630                 635                 640

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
```

645 650 655

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
660 665 670

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
675 680 685

Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
690 695 700

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705 710 715 720

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
725 730 735

Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

<210> 115
<211> 3316
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR191 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 115
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tcctgcaccg tgtccggcac cgacatcaac 540

gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcggtga agggccggtt caccatctcc 660
cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720
gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100

gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 116
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR191 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 116

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

```
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Thr Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

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

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
```

```
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
            500                 505                 510

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560
```

^^^

```
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
            580                 585                 590

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
                645                 650                 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
            660                 665                 670

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
        675                 680                 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    690                 695                 700

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705                 710                 715                 720

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
                725                 730                 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745                 750
```

<210> 117
<211> 2304
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR182 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 117
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggcccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactaccccа tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

^^^

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaactcccgt cactgtctct 1920

agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980

cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 118
<211> 747
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR182 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 118

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

```
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270
```

...

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
```

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
            500                 505                 510

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
            580                 585                 590

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625                 630                 635                 640

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
                645                 650                 655

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            660                 665                 670

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
        675                 680                 685
```

Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
690 695 700

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705 710 715 720

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
725 730 735

Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

<210> 119
<211> 2316
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR192 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 119
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc agggctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gcccgggctct 1560

caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620

tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680

cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920

tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980

tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040

accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100

gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 120
<211> 751

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR192 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 120

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160

Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

```
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
            500                 505                 510

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
            580                 585                 590

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605
```

```
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
                645                 650                 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
            660                 665                 670

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
        675                 680                 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    690                 695                 700

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705                 710                 715                 720

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
                725                 730                 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745                 750
```

<210> 121
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> sss(s)-hIgG1 шарнірна область

<400> 121

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
1               5                  10                  15
```

<210> 122
<211> 15

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> csc(s)-hIgG1 шарнірна область

<400> 122

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 123
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ssc(s)-hIgG1 шарнірна область

<400> 123

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 124
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> scc(s)-hIgG1 шарнірна область

<400> 124

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 125
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> css(s)-hIgG1 шарнірна область

<400> 125

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 126
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> scs(s)-hIgG1 шарнірна область

<400> 126

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 127
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ccc(s)-hIgG1 шарнірна область

<400> 127

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 128
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ccc(p)-hIgG1 шарнірна область

<400> 128

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 129
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> sss(p)-hIgG1 шарнірна область

<400> 129

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 130
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> csc(p)-hIgG1 шарнірна область

<400> 130

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 131
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ssc(p)-hIgG1 шарнірна область

<400> 131

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 132
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> scc(p)-hIgG1 шарнірна область

<400> 132

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 133
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> css(p)-hIgG1 шарнірна область

<400> 133

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 134
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> scs(p)-hIgG1 шарнірна область

<400> 134

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 135
<211> 6
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Scppcp лінкер

<400> 135

Ser Cys Pro Pro Cys Pro
1 5

<210> 136
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> STD1 лінкер

<400> 136

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Asn Ser
20

<210> 137
<211> 38
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> STD2 лінкер

<400> 137

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Asn Ser
35

<210> 138
<211> 2
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H1 лінкер

<400> 138

Asn Ser
1

<210> 139
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H2 лінкер

<400> 139

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5

<210> 140
<211> 10
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H3 лінкер

<400> 140

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 141
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H4 лінкер

<400> 141

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 142
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H5 лінкер

<400> 142

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 143
<211> 18
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H6 лінкер

<400> 143

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Asn Ser

<210> 144
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H7 лінкер

<400> 144

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5

<210> 145
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> (G4S)3 лінкер

<400> 145

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 146
<211> 16
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H10S лінкер

<400> 146

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 147
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> (G4S)4 лінкер

<400> 147

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 148
<211> 21
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H7S (чотирикратний мутант NKG2A) лінкер

<400> 148

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
1 5 10 15

His Ser Pro Asn Ser
20

<210> 149
<211> 16
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H83 (отриманий з NKG2A) лінкер

<400> 149

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 150
<211> 18
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H106 (отриманий з NKG2A) лінкер

<400> 150

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
1 5 10 15

His Ser

<210> 151
<211> 14
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H81 (отриманий з NKG2D) лінкер

<400> 151

Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser
1 5 10

<210> 152
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H91 (отриманий з NKG2D) лінкер

<400> 152

Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
1 5 10 15

Ser Pro Asn Ser
20

<210> 153
<211> 19
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H94 лінкер

<400> 153

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Pro Asn Ser

<210> 154
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H16 шарнірна область

<400> 154

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

<210> 155
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H17 шарнірна область

<400> 155

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 156
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H18 шарнірна область

<400> 156

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 157
<211> 20

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H19 шарнірна область

<400> 157

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 158
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H20 шарнірна область

<400> 158

Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Asn Ser
1 5 10 15

<210> 159
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H21 шарнірна область

<400> 159

Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 160
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

^^^

<220>
<223> H22 шарнірна область

<400> 160

Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Asn Ser
1 5 10 15

<210> 161
<211> 21
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H23 шарнірна область

<400> 161

Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Ser Cys Pro
1 5 10 15

Pro Cys Pro Asn Ser
20

<210> 162
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H24 шарнірна область

<400> 162

Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Asn Ser
1 5 10 15

<210> 163
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H25 шарнірна область

<400> 163

Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 164
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H26 шарнірна область

<400> 164

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15

<210> 165
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H27 шарнірна область

<400> 165

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 166
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H28 шарнірна область

<400> 166

Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Ser Asn Ser
1 5 10 15

<210> 167

<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H30 шарнірна область

<400> 167

Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Asn Ser
1 5 10 15

<210> 168
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H32 шарнірна область

<400> 168

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 169
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H33 шарнірна область

<400> 169

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 170
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H36 шарнірна область

<400> 170

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser
1 5 10

<210> 171
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H40 шарнірна область

<400> 171

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H41 шарнірна область

<400> 172

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
1 5

<210> 173
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H42 шарнірна область

<400> 173

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5

<210> 174
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H44 шарнірна область

<400> 174

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 175
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H45 шарнірна область

<400> 175

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 176
<211> 12
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H46 шарнірна область

<400> 176

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Asn Ser
1 5 10

<210> 177
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H47 шарнірна область

<400> 177

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

<210> 178
<211> 11

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H48 шарнірна область

<400> 178

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

<210> 179
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H50 шарнірна область

<400> 179

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 180
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H51 шарнірна область

<400> 180

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 181
<211> 11
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H52 шарнірна область

<400> 181

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ser
1 5 10

<210> 182
<211> 16
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> HS3 шарнірна область

<400> 182

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 183
<211> 19
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> HS4 шарнірна область

<400> 183

Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Asn Ser

<210> 184
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> HS5 шарнірна область

<400> 184

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15

<210> 185
<211> 12
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H56 шарнірна область

<400> 185

Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10

<210> 186
<211> 10
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H57 шарнірна область

<400> 186

Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
1 5 10

<210> 187
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H58 шарнірна область

<400> 187

Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 188
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H59 шарнірна область

<400> 188

Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 189
<211> 15
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H60 шарнірна область

<400> 189

Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 190
<211> 21
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H61 шарнірна область

<400> 190

Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser
1 5 10 15

Asp Cys Pro Asn Ser
20

<210> 191
<211> 21
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H62 шарнірна область

<400> 191

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg
1 5 10 15

His Cys Pro Asn Ser
20

<210> 192
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> H63 шарнірна область

<400> 192

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser
20

<210> 193
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ((Gly4Ser)3) лінкер

<400> 193

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 194
<211> 25
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> (Gly4Ser)n лінкер

<220>
<221> ПРИМІТКА
<222> (6)..(25)
<223> амінокислотні залишки можуть бути відсутніми

<400> 194

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 195
<211> 20
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> секреторна сигнальна послідовність

<400> 195

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

<210> 196
<211> 19
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> H111 лінкер

<400> 196

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 197
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Химерний біспецифічний анти-CD123 (VLVH) x анти-CD3 (TSC456) scFv-fc-scFv CD3-зв'язуючий домен

<400> 197

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

Glu Lys Phe Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Gly
20 25 30

Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

```
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

Ile Ser Ser Val Met Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
    130                 135                 140

Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Asp Tyr Ser
145                 150                 155                 160

Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn
                165                 170                 175

Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr
            180                 185                 190

Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Thr Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Glu Gly Phe Tyr Phe Asp Ser Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255
```

```
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
```

```
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
            500                 505                 510

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525

Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
                565                 570                 575

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
            580                 585                 590

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
                645                 650                 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
            660                 665                 670
```

```
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
        675                 680                 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    690                 695                 700

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705                 710                 715                 720

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
                725                 730                 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745                 750
```

<210> 198
<211> 753
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Химерний біспецифічний анти-CD123 (VHVL) x анти-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv CD3-зв'язуючий домен

<400> 198

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

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

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

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

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

```
Arg Gly Glu Gly Phe Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Phe Thr Met Thr Cys Lys
145                 150                 155                 160

Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Gly Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala
                165                 170                 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
            180                 185                 190

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
        195                 200                 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Val Met Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe
225                 230                 235                 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300
```

```
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu
            500                 505                 510
```

^^^

```
Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
        515                 520                 525

Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
    530                 535                 540

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr
545                 550                 555                 560

Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys
                565                 570                 575

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
            580                 585                 590

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn
        595                 600                 605

Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
                645                 650                 655

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
            660                 665                 670

Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg
        675                 680                 685

Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
    690                 695                 700

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
705                 710                 715                 720

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn
```

725 730 735

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser
740 745 750

Ser

<210> 199
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 i DRA222 VH CDR1 (IMGT) CD3-зв'язуючий домен

<400> 199

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
1 5

<210> 200
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 i DRA222 VH CDR2 (IMGT) CD3-зв'язуючий домен

<400> 200

Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr
1 5

<210> 201
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 i DRA222 VH CDR3 (IMGT) CD3-зв'язуючий домен

<400> 201

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 202
<211> 7
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 і DRA222 VL CDR1 (IMGT) CD3-зв'язуючий домен

<400> 202

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 203
<211> 3
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 і DRA222 VL CDR2 (IMGT) CD3-зв'язуючий домен

<400> 203

Asp Ser Ser
1

<210> 204
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Cris7 і DRA222 VL CDR3 (IMGT) CD3-зв'язуючий домен

<400> 204

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 205
<211> 2286
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC471 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 205
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggaata caagtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gttccggagg tggcggttcg 1500

ggaggtggcg ggtcaggagg tgggggctct ccttcacagg tgcagctggt gcagtctggt 1560

cctgaggtga aaaagcctgg ctccagcgtg aaggtgtcct gcaaggccag cggatacacc 1620

tttagccggt ccaccatgca ttgggtgagg caggctcctg gacagggcct ggagtggatc 1680

ggctacatca accccagcag cgcttatacc aactacaatc agaagtttaa ggaccgggtg 1740

accatcaccg ccgataagtc caccagcacc gcctacatgg agctgtccag cctgaggagc 1800

gaggataccg ccgtgtacta ttgcgccccgg ccccaggtcc attacgacta caacggcttc 1860

ccctattggg gccagggaac cctggtgacc gtgtccagcg gtggcggtgg cagcggcggc 1920

ggcggctctg gcggaggtgg cagcggcgga ggggggctccg acattcagat gacccagtcc 1980

ccctccaccc tgtccgctag cgtgggcgat cgggtgacca tgacctgcag cgccagcagc 2040

tccgtgtcct acatgaactg gtaccagcag aagcccggca aggctcccaa gaggtggatt 2100

tacgactcca gcaagctggc ctctggtgtc cccagcaggt tctctggtag cggcagcggc 2160

acagactaca ccctgaccat ctcctccctg cagcccgacg atttcgccac ctactattgc 2220

cagcagtggt cccggaatcc ccctaccttt ggcggcggca ccaaggtgga gatcaagagg 2280

agctaa 2286

<210> 206
<211> 741
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC471 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 206

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

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

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

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

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

```
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190

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

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
```

```
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu
                485                 490                 495

Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
```

```
            500                 505                 510

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
        515                 520                 525

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
    530                 535                 540

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
545                 550                 555                 560

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
                565                 570                 575

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
            580                 585                 590

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        595                 600                 605

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
625                 630                 635                 640

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
                645                 650                 655

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            660                 665                 670

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        675                 680                 685

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
    690                 695                 700

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
705                 710                 715                 720
```

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
725 730 735

Glu Ile Lys Arg Ser
740

<210> 207
<211> 2307
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR243 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 207
atggaggctc ccgctcagct gctgttcctc ctgctgctct ggctgcccga caccacaggc 60

gacatccaga tgacccagtc ccctcctcc ctgtccgcta gcgtgggcga tagggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccattgac tccaatctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggacagcccc ccaagctgct gatttacagg gcctccaacc tggcttccgg cgtgcctgac 240

aggttctccg gatccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300

gaggatgtcg ccacctacta ctgtctgggc ggcgtgggcg ctgtgagcta tcggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggcggcggcg gcagcggcgg cggcggcagc 420

ggcggcggag gctccggcgg cggcggcagc gaggtgcagc tggtggaaag cggaggaggc 480

ctggtgcagc ctggaaggtc cctgaggctg tcctgcacag ccagcggctc cgacatcaac 540

gactaccca tcacctgggt gaggcaggct cctggccagg gcctggaatg gatcggcttt 600

atcaacagcg gcggcagcac ctggtatgct tcctgggtga agggccggtt caccattagc 660

agggacgact ccaagtccat tgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact actgcgccag gggctacagc acctattacc gggactttaa catctggggc 780

cagggcacac tggtcaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

~~~
~~~

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttccggag gagggggttc aggtgggggа ggttctggcg gcgggggaag cccttcacag 1560

gtgcaactgg tgcagagtgg acccgaggtt aaaaaaccag ggtcctccgt taaggttagc 1620

tgcaaagcct ctggctacac attttccagg agtacaatgc actgggtgag gcaggctcct 1680

ggacagggac tcgagtggat cgggtatatc aacccatcta gcgcctatac caattacaac 1740

caaaagttta aggaccgagt taccattacc gctgacaaat ccaccagtac agcttatatg 1800

gagctgtcat ctcttaggtc cgaggacact gctgtttatt actgcgctcg tcctcaggtt 1860

cactatgact ataatggttt tccctactgg ggtcagggaa ccctggtgac tgtctcttct 1920

ggcggtggag gcagcggtgg gggtgggtct ggaggcggtg gcagtggcgg cggaggctct 1980

gatattcaga tgactcagtc tcctagcact ctcagcgcca gcgtgggggа tcgtgtgaca 2040

atgacttgct ccgctagcag tagtgtgtct tacatgaatt ggtatcagca gaagcccggg 2100

aaagcaccta agcgctggat ctatgactct tccaagctgg caagtggtgt cccctcacgg 2160

ttctctggct caggttctgg tactgactat actttgacta tctcctccct ccagcccgat 2220

gatttcgcta cctattattg tcagcagtgg agccgtaacc cacccacttt cggaggcggt 2280

accaaagtgg agatcaagag gtcatga 2307

<210> 208
<211> 748
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR243 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

^^^

<400> 208

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

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

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160

Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205
```

```
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
```

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys
            500                 505                 510

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        515                 520                 525

Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    530                 535                 540

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn
545                 550                 555                 560

Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
                565                 570                 575

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            580                 585                 590

Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro
        595                 600                 605

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
```

625 630 635 640

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
645 650 655

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
660 665 670

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
675 680 685

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
690 695 700

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
705 710 715 720

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
725 730 735

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745

<210> 209
<211> 2289
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC266 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 209
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg gggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaaggggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

gagtctgggg gcggagtggt gcagcctggg cggtcactga ggctgtcctg caaggcttct 1620

ggctacacct ttactagatc tacgatgcac tgggtaaggc aggcccctgg acaaggtctg 1680

gaatggattg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacaggttca caatcagcgc agacaaatcc aagagcacag ccttcctgca gatggacagc 1800

ctgaggcccg aggacaccgg cgtctatttc tgtgcacggc cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaagggact cccgtcactg tctctagcgg tggcggaggg 1920

tctgggggtg gcggatccgg aggtggtggc tctgcacaag acatccagat gacccagtct 1980

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 2040

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 2100

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 2160

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 2220

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 2280

tccagctaa 2289

<210> 210
<211> 742
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> TSC266 анти-PSMA X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 210

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

```
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190

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

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
```

```
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465                 470                 475                 480

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
                485                 490                 495

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
            500                 505                 510

Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
        515                 520                 525

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
    530                 535                 540
```

```
Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545                 550                 555                 560

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu
                565                 570                 575

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala
            580                 585                 590

Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
        595                 600                 605

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
625                 630                 635                 640

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
                645                 650                 655

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            660                 665                 670

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
        675                 680                 685

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
    690                 695                 700

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
705                 710                 715                 720

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
                725                 730                 735

Gln Ile Thr Ser Ser Ser
            740
```

<210> 211

<211> 2301
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR206 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 211
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gcccgggctct 1560

caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg cttctggcta caccttttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagcctttc 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttcccttac tggggccaag gaactccgt cactgtctct 1920

agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagcatc 1980

cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag c 2301

<210> 212
<211> 767
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR206 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 212

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser

```
        35                  40                  45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro
    50                  55                  60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
            100                 105                 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
        115                 120                 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205

Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
                245                 250                 255
```

```
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460
```

```
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
        515                 520                 525

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545                 550                 555                 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
                565                 570                 575

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala
            580                 585                 590

Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro
        595                 600                 605

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
    610                 615                 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                645                 650                 655

Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
            660                 665                 670
```

Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
675 680 685

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
690 695 700

Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
705 710 715 720

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
725 730 735

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro
740 745 750

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
755 760 765

<210> 213
<211> 2313
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR207 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 213
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactaccccа tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agc 2313

<210> 214
<211> 771
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR207 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 214

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
100 105 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

```
145                 150                 155                 160

Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205

Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
                245                 250                 255

Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365
```

```
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
        515                 520                 525

Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545                 550                 555                 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
                565                 570                 575
```

~~~
~~~

```
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
            580                 585                 590

Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
        595                 600                 605

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
    610                 615                 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                645                 650                 655

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
            660                 665                 670

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
        675                 680                 685

Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
    690                 695                 700

Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705                 710                 715                 720

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
                725                 730                 735

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
            740                 745                 750

Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
        755                 760                 765

Ser Ser Ser
    770
```

<210> 215
<211> 2301
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR208 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 215
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc ccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactaccccа tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagccccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg cttctggcta caccttttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920

agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980

cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtgggt ctgggaccga ctatacccтc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag c 2301

<210> 216
<211> 767
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR208 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 216

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

```
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
        35                  40                  45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
    50                  55                  60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
65                  70                  75                  80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
            100                 105                 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
        115                 120                 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205

Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
```

```
                245                 250                 255

Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460
```

```
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
        515                 520                 525

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545                 550                 555                 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
                565                 570                 575

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala
            580                 585                 590

Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro
        595                 600                 605

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
    610                 615                 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                645                 650                 655

Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
            660                 665                 670
```

Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
675 680 685

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
690 695 700

Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
705 710 715 720

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
725 730 735

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro
740 745 750

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
755 760 765

<210> 217
<211> 2313
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR209 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 217
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agc 2313

<210> 218
<211> 771
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR209 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 218

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
100 105 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205

Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
                245                 250                 255

Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
```

```
        355                 360                 365

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
        515                 520                 525

Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545                 550                 555                 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
                565                 570                 575
```

```
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
            580                 585                 590

Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
        595                 600                 605

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
    610                 615                 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                645                 650                 655

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
            660                 665                 670

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
        675                 680                 685

Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
    690                 695                 700

Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705                 710                 715                 720

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
                725                 730                 735

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
            740                 745                 750

Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
        755                 760                 765

Ser Ser Ser
    770
```

<210> 219
<211> 2313
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR231 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 219
atggaggcac ccgcccagct gctgttcttg ttgctgctgt ggctccctga taccaccgga 60

gacatccaga tgacccaatc ccttctagt ctctccgcta gcgtcggaga ccgcgtgacc 120

atcaattgtc aagcatctca gagtattgac agcaatctcg cctggtttca gcagaagcca 180

ggaaagccac ccaagctcct gatttatagg gctagcaacc tggcttctgg tgtccctagt 240

aggttcagcg gctctgggag tggcacagac ttcaccctga ccattagtag tctgcagccc 300

gaagatgtcg ctacctatta ctgcctcgga ggagtgggtg ccgtttctta tcgcacctca 360

tttggaggtg gcaccaaagt ggagatcaaa ggtggtggcg gctccggggg tggcgggtca 420

ggggggggag ggtctggagg cggcggatca gaagttcagc tggtggaatc tgggaggagt 480

ctggtgcagc caggcaggtc cctccggctg agctgcactg catccggctc tgacattaat 540

gactaccta tcacctgggt gaggcaggcc cccggtaaag gcctggagtg gatcgggttc 600

atcaattctg gtggatctac ttggtacgca agctgggtga aaggacgctt cacaattagt 660

agagacgact ctaagtctat cgcatatctg cagatgaata gcttgaagac agaggacacc 720

gccgtgtact attgtgcaag aggatactcc acttactacc gcgatttcaa tatctggggc 780

cagggaaccc tggtgacagt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttccggag gcggcggctc cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggcag ccccggatcc 1560

caggtgcagc tggtgcagtc tggtcctgag gtgaaaaagc ctggctccag cgtgaaggtg 1620

tcctgcaagg ccagcggata caccttttagc cggtccacca tgcattgggt gaggcaggct 1680

cctggacagg gcctggagtg gatcggctac atcaaccccа gcagcgctta taccaactac 1740

aatcagaagt ttaaggaccg ggtgaccatc accgccgata agtccaccag caccgcctac 1800

atggagctgt ccagcctgag gagcgaggat accgccgtgt actattgcgc ccggccccag 1860

gtccattacg actacaacgg cttcccctat tggggccagg gaaccctggt gaccgtgtcc 1920

agcggaggcg gcggcagcgg cggcggcggc agcggcggag gaggcagcgg cggaggaggc 1980

tccgacattc agatgaccca gtcccctcc accctgtccg ctagcgtggg cgatcgggtg 2040

accatgacct gcagcgccag cagctccgtg tcctacatga actggtacca gcagaagccc 2100

ggcaaggctc ctaagaggtg gatttacgac tccagcaagc tggcctctgg tgtccccagc 2160

aggttctctg gtagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatctcctc cctgcagccc 2220

gacgatttcg ccacctacta ttgccagcag tggtcccgga atcccccctac ctttggcggc 2280

ggcaccaagg tggagatcaa gaggagctcc agc 2313

<210> 220
<211> 771
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR231 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 220

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

```
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
        35                  40                  45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro
    50                  55                  60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
            100                 105                 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
        115                 120                 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205

Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240
```

...

```
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
                245                 250                 255

Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445

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

»»»

```
    450                 455                 460

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
        515                 520                 525

Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545                 550                 555                 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
                565                 570                 575

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
            580                 585                 590

Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
        595                 600                 605

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
    610                 615                 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                645                 650                 655

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
            660                 665                 670
```

```
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
        675                 680                 685

Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
    690                 695                 700

Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705                 710                 715                 720

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
                725                 730                 735

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
            740                 745                 750

Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
        755                 760                 765

Ser Ser Ser
    770
```

<210> 221
<211> 2313
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR233 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 221

```
atggaggctc ccgctcagct gctgttcctc ctgctgctct ggctgcccga caccacaggc       60

gacatccaga tgacccagtc cccttcctcc ctgtccgcta gcgtgggcga tagggtgacc      120

atcaactgcc aggcctccca gtccattgac tccaatctgg cctggttcca gcagaagccc      180

ggacagcccc ccaagctgct gatttacagg gcctccaacc tggcttccgg cgtgcctgac      240

aggttctccg gatccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc      300

gaggatgtcg ccacctacta ctgtctgggc ggcgtgggcg ctgtgagcta tcggacctcc      360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggcggcggcg gcagcggcgg cggcggcagc      420
```

ggcggcggag gctccggcgg cggcggcagc gaggtgcagc tggtggaaag cggaggaggc 480

ctggtgcagc ctggaaggtc cctgaggctg tcctgcacag ccagcggctc cgacatcaac 540

gactacccca tcacctgggt gaggcaggct cctggccagg gcctggaatg gatcggcttt 600

atcaacagcg gcggcagcac ctggtatgct tcctgggtga aggggccggtt caccattagc 660

agggacgact ccaagtccat tgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact actgcgccag gggctacagc acctattacc gggactttaa catctggggc 780

cagggcacac tggtcaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttccggag gcggcggctc cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggcag ccccggatcc 1560

caggtgcagc tggtgcagtc tggtcctgag gtgaaaaagc ctggctccag cgtgaaggtg 1620

tcctgcaagg ccagcggata caccttiagc cggtccacca tgcattgggt gaggcaggct 1680

cctggacagg gcctggagtg gatcggctac atcaacccca gcagcgctta taccaactac 1740

aatcagaagt ttaaggaccg ggtgaccatc accgccgata agtccaccag caccgcctac 1800

atggagctgt ccagcctgag gagcgaggat accgccgtgt actattgcgc ccggccccag 1860

gtccattacg actacaacgg cttcccctat tggggccagg gaaccctggt gaccgtgtcc 1920

agcggaggcg gcggcagcgg cggcggcggc agcggcggag gaggcagcgg cggaggaggc 1980

tccgacattc agatgaccca gtcccccctcc accctgtccg ctagcgtggg cgatcgggtg 2040

accatgacct gcagcgccag cagctccgtg tcctacatga actggtacca gcagaagccc 2100

ggcaaggctc ccaagaggtg gatttacgac tccagcaagc tggcctctgg tgtccccagc 2160

aggttctctg gtagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatctcctc cctgcagccc 2220

gacgatttcg ccacctacta ttgccagcag tggtcccgga atccccctac ctttggcggc 2280

ggcaccaagg tggagatcaa gagggagctcc agc 2313

<210> 222
<211> 771
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> ROR233 анти-ROR1 X анти-CD3 біспецифічна молекула

<400> 222

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
100 105 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

```
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205

Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
                245                 250                 255

Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335
```

```
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
        515                 520                 525

Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
```

545 550 555 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
565 570 575

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
580 585 590

Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
595 600 605

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
610 615 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
660 665 670

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
675 680 685

Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
690 695 700

Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705 710 715 720

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
725 730 735

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
740 745 750

Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
755 760 765

Ser Ser Ser
770

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. CD3-зв'язуючий поліпептид, що містить CD3-зв'язуючий домен, який специфічно зв'язується з CD3 людини й містить гуманізовану варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну та гуманізовану варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, при цьому варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність LCDR1 згідно з SEQ ID NO:94, амінокислотну послідовність LCDR2 згідно з SEQ ID NO:95 й амінокислотну послідовність LCDR3 згідно з SEQ ID NO:96, і при цьому варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність HCDR1 згідно з SEQ ID NO:91, амінокислотну послідовність HCDR2 згідно з SEQ ID NO:92 й амінокислотну послідовність HCDR3 згідно з SEQ ID NO:93;
при цьому амінокислотний залишок у позиції 9 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну являє собою пролін; і
при цьому амінокислотний залишок у позиції 21 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну являє собою метіонін; і
при цьому амінокислотний залишок у позиції 87 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну являє собою тирозин.

2. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 1, який **відрізняється** тим, що:
(a) варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше приблизно на 96 % ідентична SEQ ID NO:88, і варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше приблизно на 96 % ідентична SEQ ID NO:86; або
(b) варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше приблизно на 96 % ідентична SEQ ID NO:89, і варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше приблизно на 96 % ідентична SEQ ID NO:86.

3. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що
(a) варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить SEQ ID NO:88, і варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить SEQ ID NO:86; або
(b) варіабельна область легкого ланцюга імуноглобуліну містить SEQ ID NO:89, і варіабельна область важкого ланцюга імуноглобуліну містить SEQ ID NO:86.

4. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що амінокислотний залишок у позиції 52 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну являє собою аргінін й/або амінокислотний залишок у позиції 53 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну являє собою триптофан.

5. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що амінокислотний залишок у позиції 27 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну являє собою тирозин.

6. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що амінокислотний залишок у позиції 53 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну являє собою ізолейцин.

7. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що амінокислотний залишок у позиції 86 відповідно до системи нумерації IMGT варіабельної області легкого ланцюга імуноглобуліну являє собою аспарагінову кислоту.

8. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що CD3-зв'язуючий домен містить SEQ ID NO:83 або SEQ ID NO:84.

9. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що CD3-зв'язуючий домен являє собою одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv).

10. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 9, який **відрізняється** тим, що зазначений scFv містить лінкер між варіабельною областю важкого ланцюга та варіабельною областю легкого ланцюга зазначеного scFv, і при цьому зазначений лінкер містить амінокислотну послідовність QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148).

11. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 9, який **відрізняється** тим, що варіабельна область важкого ланцюга зазначеного scFv є амінокінцевою щодо варіабельної області легкого ланцюга зазначеного scFv.

12. CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, який додатково містить другий зв'язуючий домен.

13. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 12, який **відрізняється** тим, що зазначений CD3-зв'язуючий поліпептид містить, у порядку від амінокінця до карбоксикінця, (i) другий зв'язуючий

домен, (ii) шарнірну область, (iii) константну область імуноглобуліну, (iv) карбоксикінцевий лінкер і (v) CD3-зв'язуючий домен.

14. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 12 або 13, який **відрізняється** тим, що (i) CD3-зв'язуючий домен містить (a) варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, що містить LCDR1, LCDR2 і LCDR3, і (b) варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, що містить HCDR1, HCDR2 і HCDR3; і

(ii) другий зв'язуючий домен містить (a) варіабельну область легкого ланцюга імуноглобуліну, що містить LCDR1, LCDR2 і LCDR3, і (b) варіабельну область важкого ланцюга імуноглобуліну, що містить HCDR1, HCDR2 і HCDR3.

15. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 13 або 14, який **відрізняється** тим, що шарнірна область отримана з шарнірної області імуноглобуліну.

16. CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 13-15, який **відрізняється** тим, що карбоксикінцевий лінкер містить або складається з SEQ ID NO:196.

17. CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 13-16, який **відрізняється** тим, що константна область імуноглобуліну містить домени CH2 і CH3 імуноглобуліну з IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 або IgD.

18. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 13, який **відрізняється** тим, що константна область імуноглобуліну містить домен CH2 людського IgG1, який містить заміни L234A, L235A, G237A і K322A, відповідно до системи нумерації EU.

19. CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 13-18, який **відрізняється** тим, що CD3-зв'язуючий поліпептид індукує перенаправлену Т-клітинну цитотоксичність (ПТКЦ).

20. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 19, який **відрізняється** тим, що CD3-зв'язуючий поліпептид індукує ПТКЦ із EC50, що становить близько 30 пМ або менше.

21. CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 13-20, який **відрізняється** тим, що другий зв'язуючий домен являє собою одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv).

22. CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 13-21, який **відрізняється** тим, що другий зв'язуючий домен зв'язується або взаємодіє з пухлиноасоційованим антигеном.

23. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 22, який **відрізняється** тим, що зазначений CD3-зв'язуючий поліпептид індукує залежний від Т-клітин лізис клітин, які експресують пухлиноасоційований антиген.

24. CD3-зв'язуючий поліпептид за п. 22, який **відрізняється** тим, що пухлиноасоційований антиген вибраний з групи, що складається з PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, глікопротеїнового антигену A33 (gpA33) і CEA.

25. Гетеродимерний CD3-зв'язуючий білок, який містить (i) перший поліпептидний ланцюг, що містить, у порядку від амінокінця до карбоксикінця або від карбоксикінця до амінокінця, (a) CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, (b) першу шарнірну область, (c) першу константну область імуноглобуліну та (d) перший домен гетеродимеризації імуноглобуліну; і (ii) другий поліпептидний ланцюг, що містить, у порядку від амінокінця до карбоксикінця або від карбоксикінця до амінокінця, (a') другу шарнірну область, (b') другу константну область імуноглобуліну та (c') другий домен гетеродимеризації імуноглобуліну, який відрізняється від першого домену гетеродимеризації імуноглобуліну першого одноланцюгового поліпептиду, причому перший та другий домени гетеродимеризації імуноглобуліну зв'язуються один з іншим з утворенням гетеродимеру.

26. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка кодує CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 1-24 або частину зазначеного CD3-зв'язуючого поліпептиду.

27. Експресійний вектор, що містить сегмент нуклеїнової кислоти, який кодує CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 1-24, причому зазначений сегмент нуклеїнової кислоти функціонально пов'язаний з регуляторними послідовностями, придатними для експресії сегмента нуклеїнової кислоти у клітині-хазяїні.

28. Рекомбінантна клітина-хазяїн, яка містить експресійний вектор за п. 27.

29. Спосіб отримання CD3-зв'язуючого поліпептиду, який включає культивування рекомбінантної клітини-хазяїна, що містить експресійний вектор за п. 27, в умовах, у яких відбувається експресія сегмента нуклеїнової кислоти й, таким чином, отримання CD3-зв'язуючого поліпептиду; та виділення CD3-зв'язуючого поліпептиду.

30. Фармацевтична композиція, яка містить CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 1-24 або гетеродимерний CD3-зв'язуючий білок за п. 25 і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або допоміжну речовину.

31. Спосіб індукції перенаправленої Т-клітинної цитотоксичності (ПТКЦ) проти клітин, що експресують пухлиноасоційований антиген, який включає: приведення зазначеної клітини, що експресує пухлиноасоційований антиген, у контакт з CD3-зв'язуючим поліпептидом за будь-

яким із пп. 22-24, причому зазначене приведення у контакт відбувається в умовах, у яких індукується ПТКЦ проти клітини, що експресує пухлиноасоційований антиген.

32. Спосіб інгібування росту пухлини у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості CD3-зв'язуючого поліпептиду за будь-яким із пп. 22-24, гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка за п. 25 або композиції за п. 30.

33. Спосіб лікування раку або аутоімунного порушення у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості CD3-зв'язуючого поліпептиду за будь-яким із пп. 1-24, гетеродимерного CD3-зв'язуючого білка за п. 25 або композиції за п. 30.

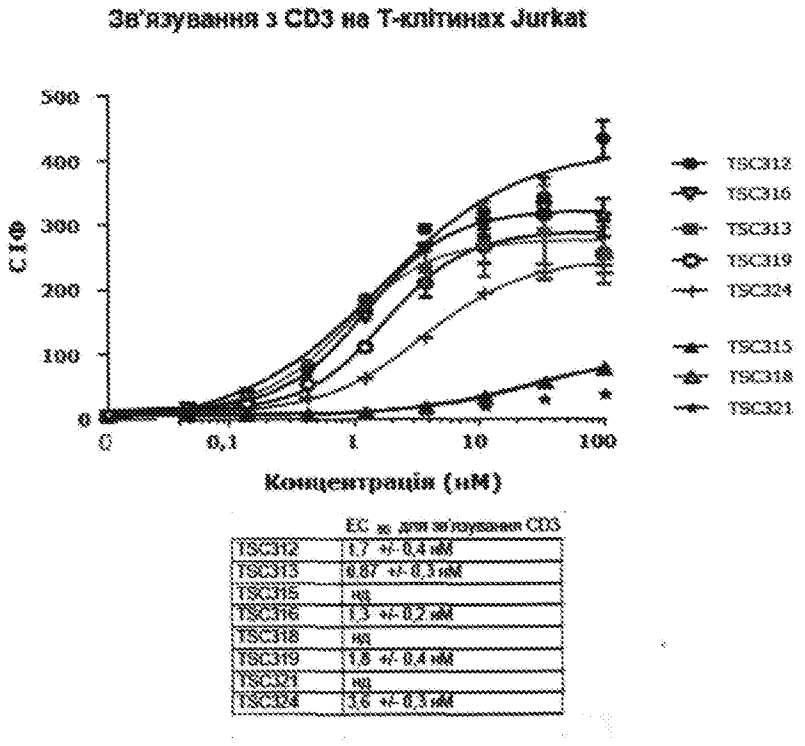
34. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак простати, колоректальний рак, нирковоклітинну карциному, рак сечового міхура, рак слинної залози, рак підшлункової залози, рак яєчника, недрібноклітинний рак легені, рак молочної залози, меланому, рак надниркової залози, мантійноклітинну лімфому, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, неходжкінську лімфому, гострий мієлоцитарний лейкоз (ГМЛ), В-лімфоїдний лейкоз, бластне новоутворення з плазмацитоїдних дендритних клітин (БНПДК) або лейкоз ворсистих клітин.

35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що рак молочної залози являє собою тричі негативний рак молочної залози.

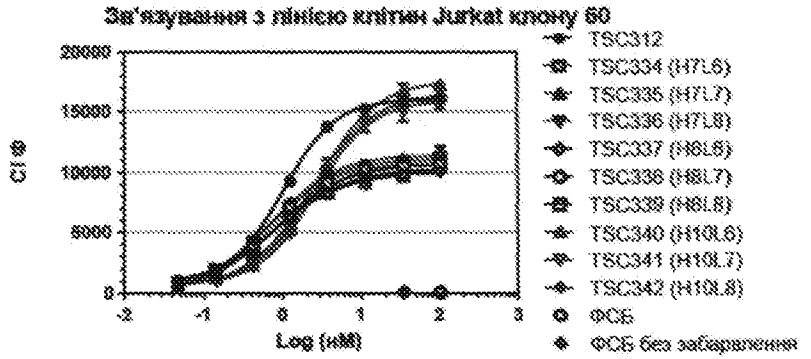
36. CD3-зв'язуючий білок, який являє собою димер із двох ідентичних поліпептидів, причому кожний поліпептид являє собою CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 1-24.

37. CD3-зв'язуючий поліпептид за будь-яким із пп. 1-24, який **відрізняється** тим, що CD3-зв'язуючий поліпептид не демонструє або демонструє мінімальну активність антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ) й/або активність комплементзалежної цитотоксичності (КЗЦ).

Фіг. 1

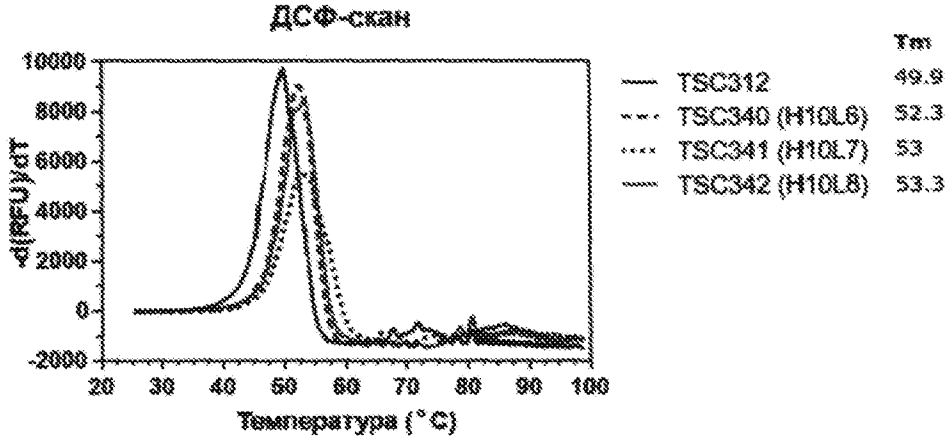


Фіг. 2



	Найкращі результати		EC50	
	Середнє	СПС	Середнє	СПС
TSC312	16106	88	1,04	0,03
TSC334 (H7L6)	10839	85	0,70	0,04
TSC335 (H7L7)	11431	168	0,74	0,07
TSC336 (H7L8)	11133	151	0,67	0,06
TSC337 (H8L6)	10873	143	0,73	0,07
TSC338 (H8L7)	10702	142	0,86	0,07
TSC339 (H8L8)	10334	206	0,78	0,10
TSC340 (H10L6)	17626	80	2,76	0,05
TSC341 (H10L7)	15863	229	2,67	0,15
TSC342 (H10L8)	16702	461	2,32	0,25

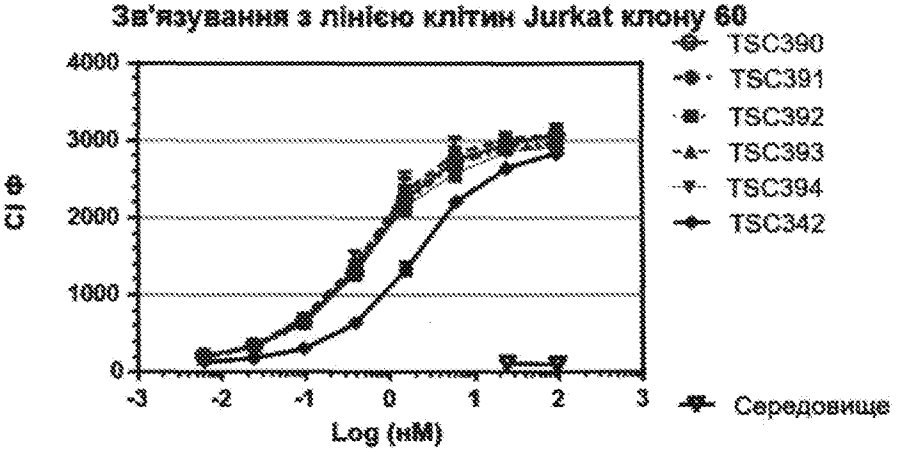
Фіг. 3



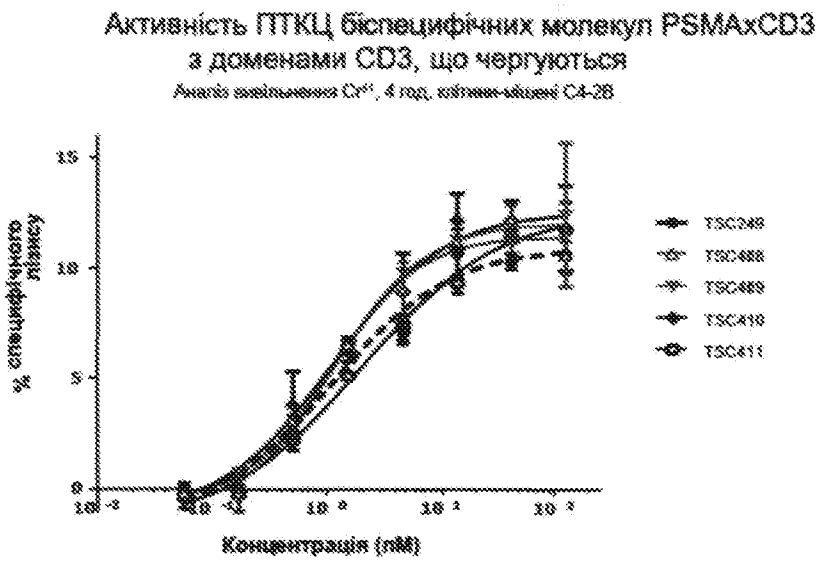
Фіг. 4


Зв'язування з лінією клітин Jurkat клону 60
CI ⊕
8000
6000
4000
2000
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log (нМ)
G27Y (TSC370)
M53I (TSC371)
I21M (TSC372)
TSC342
TSC312

Фіг. 5

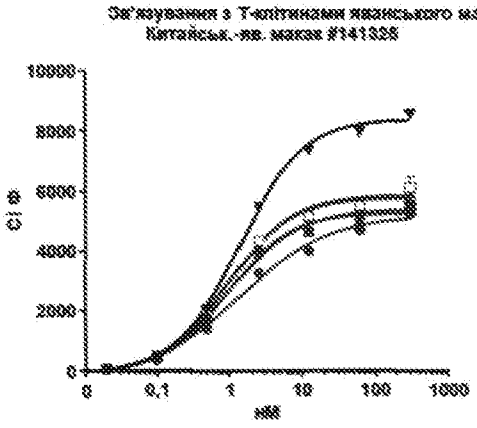

Зв'язування з лінією клітин Jurkat клону 60
CI ⊕
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
Log (нМ)
TSC390
TSC391
TSC392
TSC393
TSC394
TSC342
Середовище

Фіг. 6

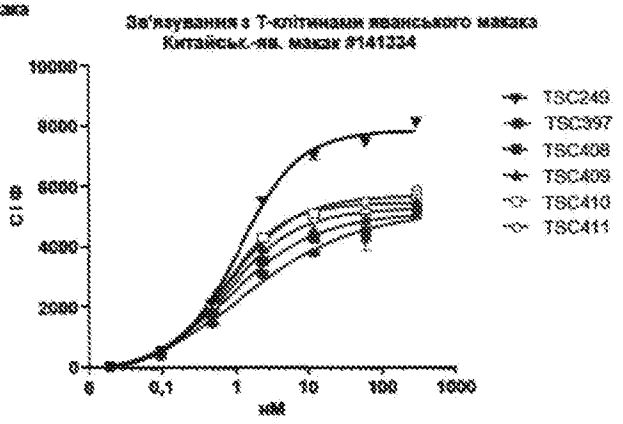


	EC 50 для ПТКЦ
TSC249	1,12 +/- 0,41 нМ
TSC408	1,40 +/- 0,38 нМ
TSC409	1,20 +/- 0,36 нМ
TSC410	1,18 +/- 0,62 нМ
TSC411	2,03 +/- 0,83 нМ

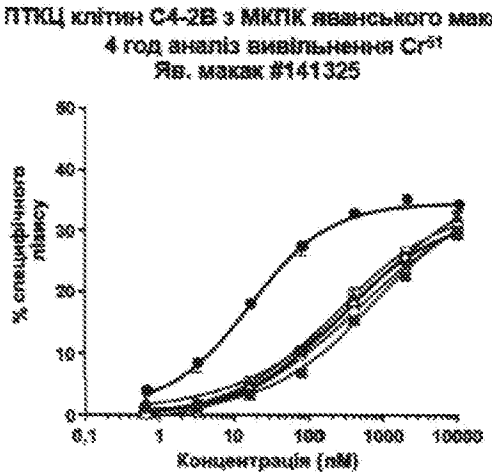
Фіг. 7A



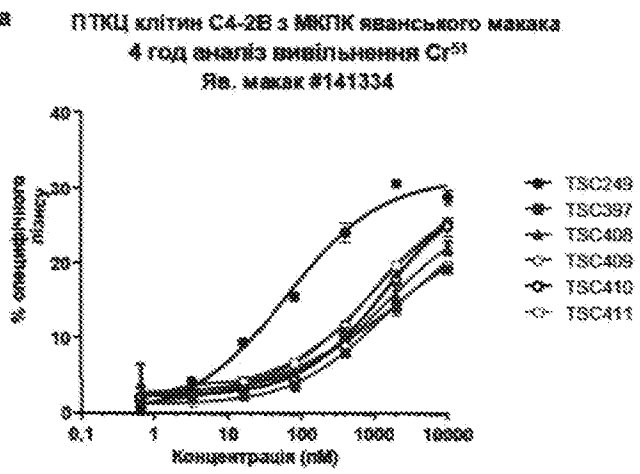
Фіг. 7B



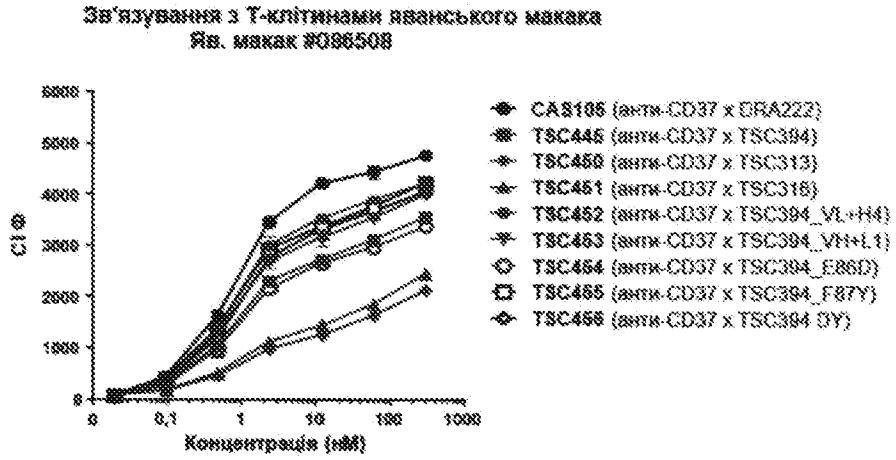
Фіг. 8А



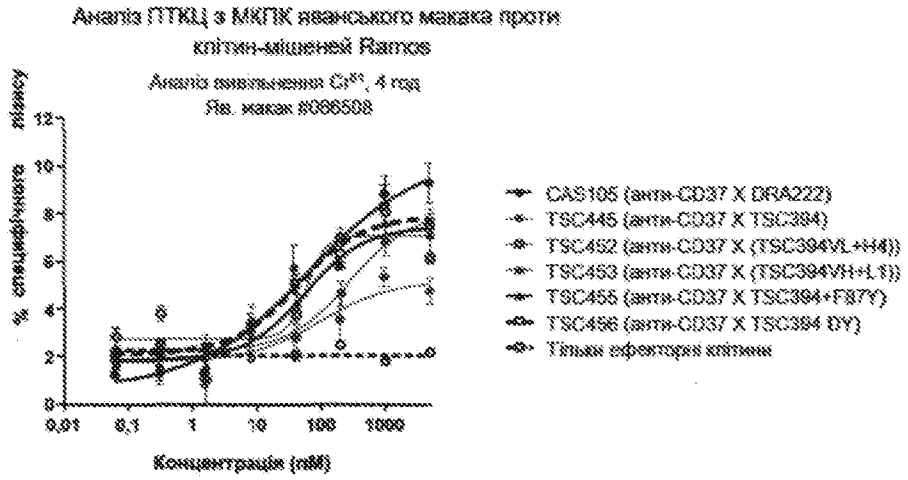
Фіг. 8В



Фіг. 9

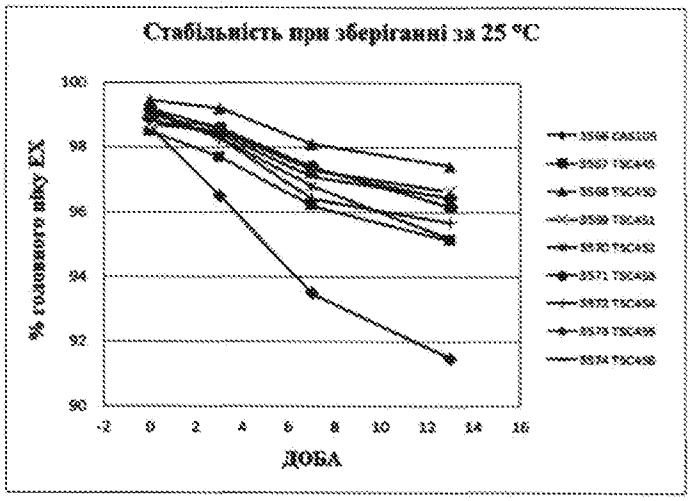


Фіг. 10

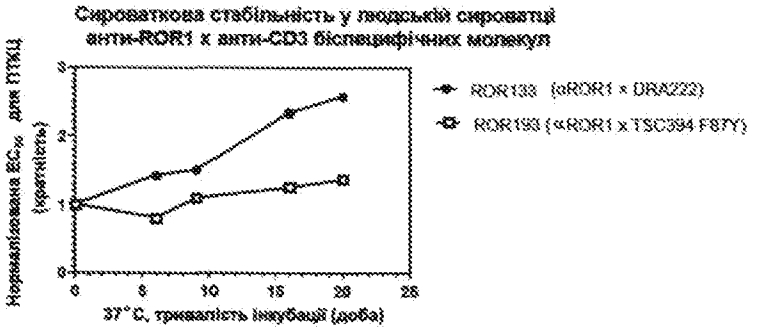


10:1 E:M		EC50 для ПТКЦ
Ramos	CA9105	69,47 +/- 57,6 пМ
Яв. макак #066508	TSC445	101,3 +/- 142,1 пМ
	TSC452	61,65 +/- 45,57 пМ
	TSC453	298,6 +/- 218,9 пМ
	TSC455	60,18 +/- 21,51 пМ
	TSC456	44,78 +/- 19,9 пМ

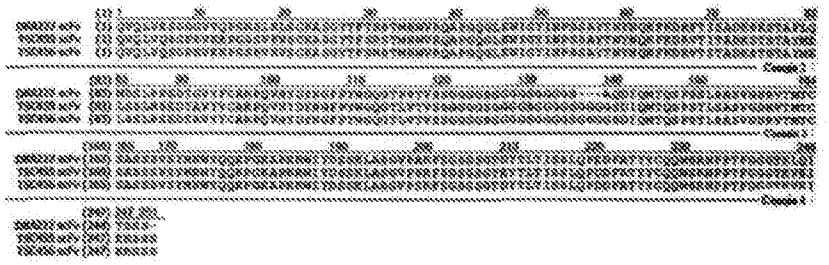
Фіг. 11



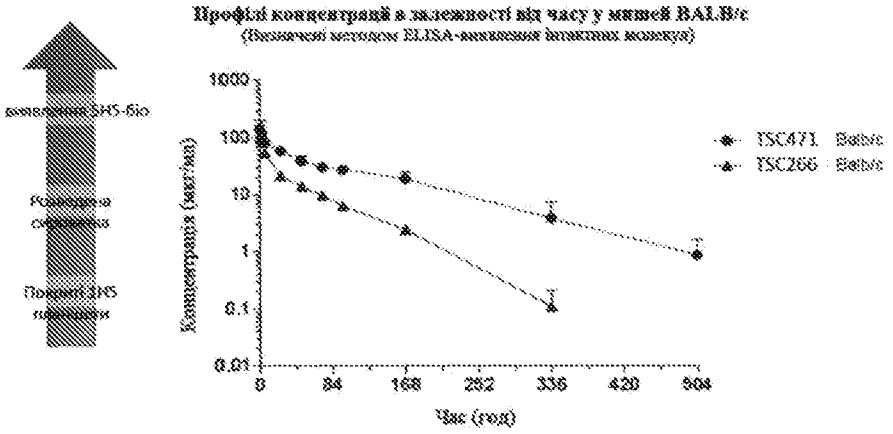
Фіг. 12



Фіг. 13



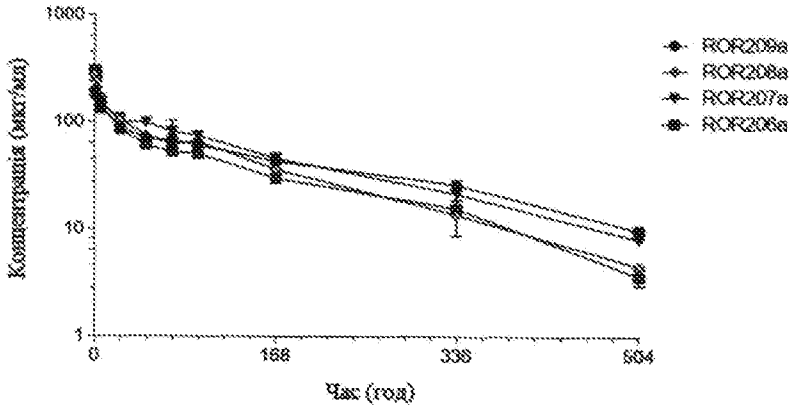
Фіг. 14



Фіг. 15

Параметр НКА	Одиниці	TSC471	TSC266
HL_лямбда_z	ч	83,631	41,5
Смакс. (Тмакс.)	мкг/мл	144,0 (у 0,25 год)	114,33 (у 2 год)
ППКзаг.	год*мкг/мл	8561	2673,7
ППКінф. спост.	год*мкг/мл	8668	2671
Vz_спост.	мл/кг	150,5	238,7
Cl_спост.	мл/год/кг	1,247	3,9872
Vss_спост.	мл/кг	137,70	197,8

Фіг. 16



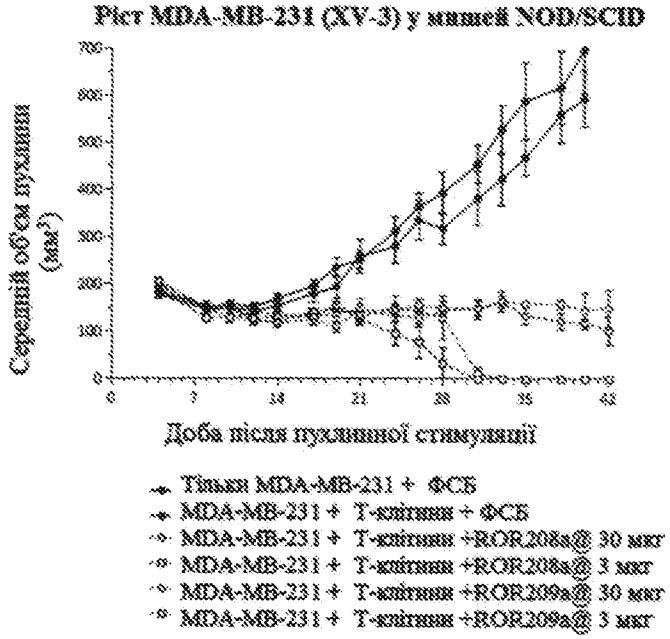
Фіг. 17A

Назва параметра	HL	Cmax	ППКзаг.	ППКінф.	Cl/F obs	Vss/F obs
Приклад	год	мкг/мл	год*мкг/мл	год*мкг/мл	мл/год/кг	мл/кг
ROR206a	116.8	306.3	16308	16929	100.1	9.584
ROR207a	126.5	280.8	22817	24113	76.1	8.481
ROR208a	112.1	278.7	16545	18278	87.4	9.540
ROR209a	169.3	198.2	20941	23252	107.8	8.468

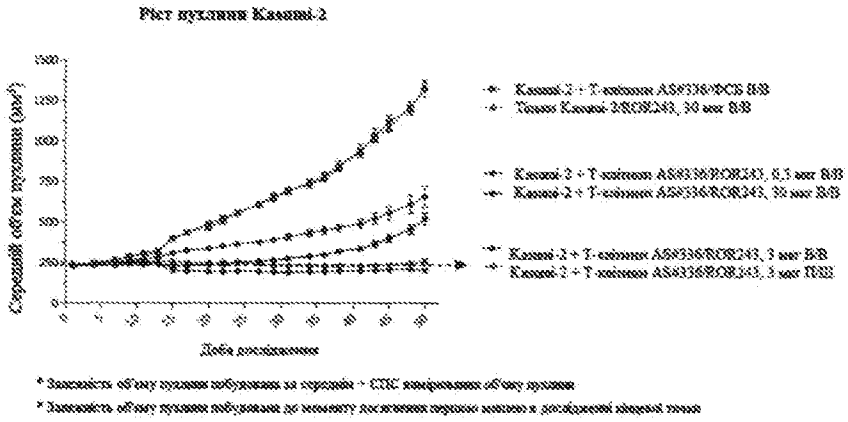
Фіг. 17B

Назва параметра	CL	CL/F	V1	V2	Альфа HL	Бета HL	ППК
Приклад	мл/год/кг	мл/год/кг	мл/кг	мл/кг	год	год	мкг*год/мл
ROR206a	0.6535	4.197	29.9	70.3	3.22	117.8	15818
ROR207a	0.440	6.165	35.6	44.6	2.18	129.2	23042
ROR208a	0.581	3.540	35.6	48.9	3.48	107.3	17926
ROR209a	0.469	3.069	53.5	56.0	5.93	168.3	22906

Фіг. 18



Фіг. 19



Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601