УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129471** (13) **C2**

(51) МПК (2025.01)
C07K 16/40 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61P 35/00

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2022 00875**

(22) Дата подання заявки: **23.07.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **08.05.2025**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/878,964, 62/910,650, 63/030,445**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **26.07.2019, 04.10.2019, 27.05.2020**

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

(41) Публікація відомостей про заявку: **06.07.2022, Бюл.№ 27**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **07.05.2025, Бюл.№ 19**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/IB2020/056972, 23.07.2020**

(72) Винахідник(и):
Ґанезан Раджкумар (US),
Лі Джон (US),
Ло Цзіньцюань (US),
МакДевітт Тереза (US),
Шень Фей (US),
Сун Деґан (US),
Бріттінґем Реймонд (US),
Венкатарамані Сатядеві (US),
Сінґг Санджайа (US),
Чжао Юнхун (US),
І Фан (US),
Ла Порте Шеррі Лінн (US)

(73) Володілець (володільці):
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ІНК.,
800/850 Ridgeview Drive, Horsham, Pennsylvania 19044, United States of America (US)

(74) Представник:
Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2015/075445 A1, 28.05.2015
GB 2 520 353 A, 20.05.2015
WO 2018/200582 A1, 01.11.2018
CART cell therapy for prostate cancer: status and promise / Haiyuan Yu et al. // Oncotargets and therapy. 01.01.2019. Vol. 12. P. 391 -395, DOI: 10.2147/OTT.S185556

(54) БІЛКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ ДОМЕНИ ПОВ'ЯЗАНОЇ З КАЛІКРЕЇНОМ ПЕПТИДАЗИ 2, І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується виділених білків, які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2) та CD3, включно з моноспецифічними й біспецифічними антитілами. У додаткових варіантах здійснення винаходу пропонуються полінуклеотиди, які кодують hk2-специфічні білки, вектори, клітини-хазяїни, і способи їх виготовлення і застосування.

UA 129471 C2

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

Ця заявка містить перелік послідовностей, який було подано в електронному вигляді у форматі ASCII, і який у повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання. Указана [копія ASCII, створена 23 червня 2020 р., має назву JBI6125USNP1_SL.txt і розмір 764 265 байтів].

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВИНАХІД

У винаході запропоновані антигензв'язувальні домени, які зв'язують білок пов'язаної з калікреїном пептидази 2 (hK2), який містить антигензв'язувальні домени, що зв'язують hK2, полінуклеотиди, які їх кодують, вектори, клітини-хазяїни, способи їх створення й застосування.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рак передміхурової залози є другим за частотою діагностування раком і шостою основною причиною смерті від раку у чоловіків, становлячи 14 % (903 500) загальної кількості нових випадків раку і 6 % (258 400) загальної кількості смертей від раку у чоловіків у всьому світі. Перебіг раку передміхурової залози від установлення діагнозу до смерті краще класифікувати як низку клінічних стадій на основі ступеня захворювання, гормонального статусу й відсутності або наявності виявлюваних метастазів: локалізоване захворювання, підвищені рівні простатоспецифічного антигена (ПСА) після променевої терапії або хірургічного втручання без виявлюваних метастазів і клінічні метастази на стадії без кастрації або з кастрацією. Попри те, що хірургічне втручання, променева терапія або їхня комбінація може приводити до одужання пацієнтів із локалізованим захворюванням, у значної частини цих пацієнтів відбувається рецидив захворювання, про що свідчить підвищення рівня ПСА, що може приводити до розвитку метастазів, особливо в групі високого ризику - до переходу до летальної стадії захворювання.

Терапія з застосуванням пригнічення андрогенів (ADT) є стандартним способом лікування, як правило, з передбачуваним результатом: зниженням рівня ПСА, періодом стабільності, протягом якого не відбувається проліферація пухлини, з наступним підвищенням рівня ПСА й відновленням росту у формі резистентного до кастрації захворювання. Історично антиандрогенна терапія (ADT) була стандартним лікуванням для пацієнтів із метастатичним раком передміхурової залози.

Пов'язана з калікреїном пептидаза 2 (hK2, HK2) являє собою трипсиноподібний фермент з експресією, керованою андрогенним рецептором (AR), специфічною для тканин передміхурової залози й раку передміхурової залози. hK2 активується трансмембранною сериновою протеазою 2 (TMPRSS2) і секретується в протоки передміхурової залози, де вона ініціює каскад, який розщеплює семеногелін, позаклітинний матрикс в еякуляті, для збільшення рухливості сперматозоїдів. Експресія hK2 обмежена тканинами передміхурової залози й раку передміхурової залози, однак нещодавно було продемонстровано, що hK2 можна виявити в лініях раку молочної залози й первинних зразках пацієнтів після відповідної активації AR-шляху стероїдними гормонами [пат. публ. США № 2018/0326102]. Подібно до ПСА, ретроградне вивільнення каталітично неактивної hK2 у кров відбувається, коли високоструктурована організація передміхурової залози порушується в разі гіпертрофії або злоякісної трансформації.

Існує потреба в hK2-зв'язувальних доменах наступного покоління для терапевтичних і діагностичних цілей.

СУТЬ ВИНАХОДУ

У винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить:

ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 137 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 137 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205.

У винаході також пропонується виділений антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 75 і варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 74.

У винаході також пропонуються виділені антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, які містять певні амінокислотні послідовності VH і VL.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 137 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 137 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205. У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 162 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 163.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 75 і варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 74.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, який містить певні амінокислотні послідовності VH і VL.

У винаході також пропонується виділений химерний антигенний рецептор (CAR), який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2).

У винаході також пропонується виділений химерний антигенний рецептор (CAR), який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 137 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 137 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205. У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений химерний антигенний рецептор (CAR), який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 162 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 163.

У винаході також пропонується виділений химерний антигенний рецептор (CAR), який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 75 і варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 74.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3).

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де виділений мультиспецифічний білок є виділеним білком антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується імунокон'югат, який містить виділений антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується імунокон'югат, який містить виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується імунокон'югат, який містить виділений мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується імунокон'югат, який містить виділений CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить виділений антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить виділений мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить виділений мультиспецифічний білок за цим винаходом.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить виділений CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує виділений антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує виділений мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує виділений CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується вектор, який містить полінуклеотид за цим винаходом.

У винаході також пропонується клітина-хазяїн, яка містить полінуклеотид або вектор за цим винаходом.

У винаході також пропонується спосіб лікування раку, за якого експресується hK2, у суб'єкта, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, CAR-T, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, імунокон'югату за цим винаходом або фармацевтичної композиції за цим винаходом протягом часу, достатнього для лікування раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб лікування раку, за якого експресується hK2, у суб'єкта, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, CAR-T, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, імунокон'югату за цим винаходом або фармацевтичної композиції за цим винаходом протягом часу, достатнього для зниження кількості клітин, які експресують hK2.

У винаході також пропонується спосіб профілактики розвитку раку, за якого експресується hK2, у суб'єкта, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, CAR-T, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, імунокон'югату за цим винаходом або фармацевтичної композиції за цим винаходом для профілактики розвитку в суб'єкта раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб лікування неонкологічного стану у суб'єкта з ризиком розвитку онкологічного стану, за якого експресується hK2, що включає введення суб'єктові, який цього потребує, антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, CAR-T, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, імунокон'югату за цим винаходом або фармацевтичної композиції за цим винаходом для лікування неонкологічного стану.

У винаході також пропонується спосіб лікування раку передміхурової залози в суб'єкта, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, CAR-T, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, імунокон'югату за цим винаходом або фармацевтичної композиції за цим винаходом протягом часу, достатнього для лікування раку передміхурової залози.

У винаході також пропонується спосіб лікування раку молочної залози в суб'єкта, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, CAR-T, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, імунокон'югату за цим винаходом або фармацевтичної композиції за цим винаходом протягом часу, достатнього для лікування раку молочної залози.

У винаході також пропонується спосіб виявлення раку передміхурової залози або раку молочної залози в суб'єкта, який включає введення суб'єкту імунокон'югату за цим винаходом і виявлення зв'язування імунокон'югату з hK2, що таким чином виявляє рак передміхурової залози або рак молочної залози.

У винаході також пропонується набір, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, CAR-T, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, імунокон'югат за цим винаходом або фармацевтичну композицію за цим винаходом.

У винаході також пропонується антиідіотипове антитіло, яке зв'язується з антигензв'язувальним доменом, який зв'язує hK2 за цим винаходом.

У винаході також пропонується химерний антигенний рецептор (CAR), який містить: позаклітинний домен, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2; трансмембранний домен; і внутрішньоклітинний сигнальний домен, який необов'язково містить щонайменше один костимуляторний домен.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

Вищевикладене буде очевидним із наведеного нижче більш конкретного опису ілюстративних варіантів здійснення, як показано на доданих графічних зображеннях. ТМ — трансмембранний.

На Фіг. 1 показане вирівнювання послідовностей доменів VH для mu11B6 (SEQ ID NO: 125), hu11B6 (SEQ ID NO: 5), KL2B357 (SEQ ID NO: 159), KL2B358 (SEQ ID NO: 161), KL2B359 (SEQ ID NO: 139), KL2B360 (SEQ ID NO: 159), HCF3 (SEQ ID NO: 6) і HCG5 (SEQ ID NO: 4).

На Фіг. 2 показане вирівнювання послідовностей доменів VL для mu11B6 (SEQ ID NO: 124), hu11B6 (SEQ ID NO: 2), KL2B357 (SEQ ID NO: 160), KL2B358 (SEQ ID NO: 140), KL2B359 (SEQ ID NO: 140), KL2B360 (SEQ ID NO: 140), LDC6 (SEQ ID NO: 1) і LCB7 (SEQ ID NO: 3).

На Фіг. 3 показані зв'язувальні епітопи вибраних антитіл до hK2, картовані на послідовність антигена hK2. На цій фігурі кожна послідовність розкрита як SEQ ID NO: 467.

На Фіг. 4A і 4B показне зв'язування супернатантів гібридоми з первинними Т-клітинами людини. Клон UCHT1 застосовували як позитивний контроль (Фіг. 1B); ізотип IgG1 миші (mIgG1) застосовували як негативний контроль.

На Фіг. 5 показано зв'язування варіантів scFv антитіл до CD3, які експресуються в E. coli, з CD3.

На Фіг. 6 показано вирівнювання ділянок VL для CD3B815 (SEQ ID NO: 249), CD3W244 (SEQ ID NO: 250), CD3W245 (SEQ ID NO: 251), CD3W246 (SEQ ID NO: 252), CD3W247 (SEQ ID NO: 253) і CD3W248 (SEQ ID NO: 254).

На Фіг. 7 показана мас-спектрометрія з воднево-дейтерієвим обміном (HDX-MS) для CD3W245, зв'язаного з CD3ε людини (CD3ε:CD3W245) і OKT3, зв'язаного з CD3ε (CD3ε:OKT). Показана амінокислотна послідовність являє собою залишки 2–93 зі 105 залишків домену ECD CD3ε і відповідає залишку 1-91 CD3ε із SEQ ID NO: 340. Одинарним підкресленням позначено сегменти зі зниженням рівня дейтерування на 10-30 %, і подвійним підкресленням позначено сегменти зі зниженням рівня дейтерування > 30 % у присутності антитіла порівняно з присутністю тільки CD3ε.

На Фіг. 8A показана цільова цитотоксичність in vitro біспецифічних молекул KL2BxCD3, виміряна з застосуванням системи візуалізації incuCyte в режимі реального часу для кількісної оцінки загибелі клітин-мішеней.

На Фіг. 8B показана цільова цитотоксичність in vitro біспецифічних молекул KL2BxCD3, виміряна з застосуванням флуоресцентного реагенту каспази 3/7 для вимірювання сигналу апоптозу в разі загибелі клітин-мішеней.

На Фіг. 9A показані активація і проліферація Т-клітин in vitro біспецифічними антитілами до KLK2xCD3 із зазначенням частоти CD25-позитивних клітин за різних доз.

На Фіг. 9B показані активація і проліферація Т-клітин in vitro біспецифічними антитілами до KLK2xCD3 із зазначенням частоти клітин, які проходять гейт проліферації.

На Фіг. 10A показане вивільнення INF-γ Т-клітин in vitro біспецифічними антитілами до KLK2xCD3.

На Фіг. 10B показане вивільнення TNF-α Т-клітин in vitro біспецифічними антитілами до KLK2xCD3.

На Фіг. 11 показана схема дизайну hK2-зв'язувальних химерних штучних рецепторів (CAR). hK2-зв'язувальний ScFv клонували або в орієнтації VH-VL, або в орієнтації VL-VH у різних CAR.

На Фіг. 12A і Фіг. 12B показана експресія hK2 CAR на поверхні Т-клітин. Первинні Т-клітини людини піддавали електропорації без мРНК (ІМІТОВАНИЙ) або з 10 мкг мРНК, яка експресує hK2 ScFv CAR або CAR неспорідненого контролю. Через 24 години після електропорації вимірювали поверхневу експресію CAR за допомогою проточної цитометрії після забарвлення розчином 2 мкг/мл біотинільованого L-білка й стрептавідин-кон'югованого PE (верхня панель), або розчином 2 мкг/мл біотинільованого L-білка й стрептавідин-кон'югованого PE (нижня панель), або розчином біотинільованого hK2 (1 мкг/мл) і стрептавідин-кон'югованого PE.

На Фіг. 13 показана цитотоксичність hK2-позитивних (VCaP, верхня панель) і негативних (DU145, нижня панель) пухлинних клітин, спричинена CAR-Т-клітинами hK2 на основі 20-годинного проточного аналізу за вказаного співвідношення ефектор / клітина-мішень (E/T). Через 24 години після транзиторної трансфекції клітини-мішені мітили флуоресцентним барвником Cell Trace Violet (CTV), і потім культивували спільно з CAR-Т-клітинами hK2. Імітовані Т-клітини слугували негативним ефекторним контролем. Відсоток загибелі вимірювали як співвідношення абсолютної кількості живих (негативний маркер життєздатності) цільових (CTV-позитивних) клітин, що залишаються в спільній культурі, відносно кількості живих мішеней, які культивували без CAR-Т-клітин.

На Фіг. 14 показана опосередкована hK2 CAR-Т-клітинами цитотоксичність у режимі реального часу. Графік нормалізованого клітинного індексу (CI) для клітин-мішеней VCaP (5E4), інкубованих з імітаційними клітинами, клітинами, які піддавали електропорації 10 мкг мРНК hK2 11B6 CAR LH (24 години після трансфекції), або контрольними CAR-Т-клітинами за різних співвідношень E:T протягом приблизно 72 годин. За окремого висівання клітини-мішені прилипали до чашки й проліферували, що збільшувало показання CI. У разі додавання до клітин-мішеней Т-клітин, клітини hK2 CAR і контрольні CAR-Т-клітини опосередковували цитоліз hK2-позитивних клітин VCaP і подальше прогресувальне зменшення CI за співвідношення E/T від 5:1 до 0,156:1. Зменшення значення CI після додавання ефекторних клітин відображало втрату життєздатності клітин-мішеней. На осі Y показаний нормований CI, розрахований за допомогою програмного забезпечення RTCA і відображуваний у режимі реального часу. Вісь X — це час культивування клітин і час обробки в годинах. На графіки наносили середні значення CI ± стандартне відхилення.

На Фіг. 15 показана відсутність цитотоксичності, опосередкованої hK2 CAR-Т-клітинами для клітин-мішеней, які не експресують hK2, у режимі реального часу. Графік нормалізованого клітинного індексу (CI) для клітин-мішеней DU145 (5E3), інкубованих з імітаційними клітинами, клітинами, які піддавали електропорації 10 мкг мРНК hK2 11B6 CAR LH (24 години після трансфекції), або контрольними CAR-Т-клітинами за різних співвідношень E:T протягом приблизно 72 годин. За окремого висівання клітини-мішені прилипали до чашки й проліферували, що збільшувало показання CI. Коли до клітин-мішеней додавали Т-клітини, hK2 CAR-Т-клітини й контрольні CAR-Т-клітини не зменшували CI після додавання, що відображало відсутність цитолітичної активності. На осі Y показаний нормований CI, розрахований за допомогою програмного забезпечення RTCA і відображуваний у режимі реального часу. Вісь X — це час культивування клітин і час обробки в годинах. На графіки наносили середні значення CI ± стандартне відхилення.

На Фіг. 16 показане продукування інтерферону-γ (IFN-γ) антиген-стимульованими hK2 CAR-Т-клітинами. Після аналізу знищення за допомогою xCELLigence через приблизно 70 годин спільного культивування (VCap#5E4, DU145#5E3) збирали супернатант. Т-клітини hK2 CAR_LH і контрольні модифіковані CAR-Т-клітини секретували IFN-γ під час спільного культивування з клітинами VCaP, які експресують hK2, але не з hK2-негативними клітинами DU145. Показано середнє значення IFN-γ ± стандартне відхилення (пг/мл) для двократних повторностей культур.

На Фіг. 17 показана експресія конструкцій hK2 CAR (конструкції 1–10) у клітинах Jurkat, які містять ген люциферази, керований промотором NFAT, що реагує на сигналізацію (клітини JNL), які були трансдуковані різними конструкціями hK2 CAR, як показано на цій фігурі. Експресію визначали з застосуванням біотинільованого hK2, і потім стрептавідин-кон'югованого PE.

На Фіг. 18 показане зв'язування між конструкціями CAR1–10 і відповідним когнатним клітинним антигеном (hK2 на клітинах-мішенях), яке виявляли за експресією люциферази в клітинах JNL у разі зв'язування. Клітини JNL, трансдуковані вказаними конструкціями CAR (CAR1–10) і нетрансдуковані клітини JNL (UTD) культивували спільно з лініями клітин-мішеней (VCaP або DU145), і активність люциферази вимірювали як інтенсивність люмінесценції. Конструкції вважали активними, якщо в присутності клітин, які експресують антиген, рівень інтенсивності люмінесценції в 1,5 разу перевищував рівень для клітин UTD.

На Фіг. 19 показана експресія hK2 CAR1–10 або батьківських 11B6_HL і 11B6_LH на поверхні Т-клітин. Первинні Т-клітини людини трансдукували за допомогою лентивірусу термічно стабілізованим 11B6 і батьківським scFv CAR (множинність інфікування (MOI) : 3), і експресію CAR визначали з застосуванням біотинільованого hK2 (1 мкг/мл) і потім стрептавідин-кон'югованого PE через 14 днів після трансдукції. UTD: нетрансдукований контроль.

На Фіг. 20 показаний відсоток інгібування росту клітин пухлини hK2-позитивних клітин VCaP за співвідношення ефектор : мішень 1:1 або 0,5:1 Т-клітинами, трансдукованими CAR1–10, або батьківським 11B6_HL, або 11B6_LH, за даними аналізу знищення у режимі реального часу IncuCyte, який дає змогу оцінити антигензалежну цитотоксичність. Інгібування росту клітин пухлини (%) = (початкова кількість життєздатних клітин-мішеней - поточна кількість життєздатних клітин-мішеней) / початкова кількість життєздатних клітин-мішеней * 100 (%).

На Фіг. 21 показаний відсоток інгібування росту клітин пухлини клітин PC3 за співвідношення ефектор : мішень 1:1 Т-клітинами, трансдукованими CAR1–10, або батьківським 11B6_HL, або 11B6_LH, за даними аналізу знищення у режимі реального часу IncuCyte, який дає змогу оцінити антигензалежну цитотоксичність. Інгібування росту клітин пухлини (%) = (початкова кількість життєздатних клітин-мішеней - поточна кількість життєздатних клітин-мішеней) / початкова кількість життєздатних клітин-мішеней * 100 (%).

На Фіг. 22 показане вивільнення цитокінів hK2 CAR-Т-клітинами. Супернатант, зібраний із нічної (приблизно 20 годин) спільної культури hK2 CAR-Т-клітин із клітинами VCaP за співвідношення E/T1:1, аналізували за допомогою набору високочутливих Т-клітин людини 13-plex Milliplex Human High Sensitivity T cell kit (HSTCMAG28SPMX13). hK2 CAR-Т-клітини секретували цитокіни під час спільного культивування з клітинами VCaP, які експресують hK2, однак у мінімальній кількості під час спільного культивування з нетрансдукованими Т-клітинами (UTD). Показана середня концентрація цитокінів ± стандартне відхилення (пг/мл) для двократних повторностей культур.

На Фіг. 23 показане вивільнення IFN-γ hK2 CAR-Т-клітинами. Супернатант збирали з нічної (приблизно 20 годин) спільної культури hK2 CAR-Т-клітин із клітинами VCaP, DU145 (клітини 5E4) за співвідношення E/T1:1. Модифіковані hK2 CAR Т-клітини виділяють IFN-γ під час спільного культивування з клітинами VCaP, які експресують hK2, але не з hK2-негативними клітинами DU145. Показано середнє значення IFN-γ ± стандартне відхилення (пг/мл) для двократних повторностей культур. Як позитивні й негативні контролі застосовували відповідно Т-клітини, стимульовані гранулами CD3/28, і самі Т-клітини.

На Фіг. 24A і Фіг. 24B показані гістограми результатів проточної цитометрії нетрансдукованих Т-клітин, мічених CellTrace Violet (CTV) (позначені на цій фігурі як «тільки Т-клітини»), або CAR-Т-клітин, трансдукованих CAR1–10, після 5-добового спільного культивування з клітинами VCaP або DU145 або після стимуляції гранулами CD3/28.

На Фіг. 25A і 25B показані гістограми результатів проточної цитометрії CD25-позитивних нетрансдукованих Т-клітин, мічених CellTrace Violet (CTV) (позначені на цій фігурі як «тільки Т-клітини»), або CAR-Т-клітин, трансдукованих CAR1–10, після 5-добового спільного культивування з клітинами VCaP або DU145 або після стимуляції гранулами CD3/28.

На Фіг. 26 показано, що hK2 CAR-Т-клітини проліферують більш стійко, ніж позитивний контроль із гранулами CD3/28 через 5 діб спільного культивування з клітинами VCaP. Т-клітини, модифіковані різними конструкціями CAR, мали різну активність проліферації і демонстрували різну кількість CAR+ Т-клітин. Кількості CAR+ Т-клітин підраховували на основі середньої абсолютної кількості клітин +/- стандартна похибка середнього (СПС) за трьома технічними повторностями.

На Фіг. 27 показана поверхнева експресія CAR17 (KL2B413_HL), CAR18 (KL2B413_LH), CAR19 (KL2B359_HL) і CAR20 (hK2B359_LH на поверхні первинних Т-клітин. Номери всередині кожної гістограми вказують на відсоток клітин, які експресують указані CAR.

На Фіг. 28 показана поверхнева експресія CAR17 (KL2B413_HL), CAR18 (KL2B413_LH), CAR19 (KL2B359_HL) і CAR20 (KL2B359_LH) на клітинах JNL.

На Фіг. 29 показані відносні світлові одиниці (RLU), отримані в результаті експресії люциферази в клітинах JNL, опосередкованої зв'язуванням досліджуваної CAR-T-клітини зі спорідненим їй рецептором на різних клітинах-мішенях, як показано на цій фігурі. Клітини JNL, які містили вказані клони CAR, і нетрансдуковані клітини JNL (UTD) спільно культивували з лініями клітин-мішеней (клітин VCaP, LNCAP/hK2, LNCAP, C4-2B, 22RV1 або DU145), і активність люциферази вимірювали як інтенсивність люмінесценції (RLU, відносні світлові одиниці). KL2B413_HL: CAR17, KL2B413_LH: CAR18, HL2B359_HL: CAR19, KL2B359_LH: CAR20.

На Фіг. 30 показані відсотки інгібування росту клітин пухлини hK2-позитивних клітин VCaP CAR-T-клітинами, трансдукованими CAR17 (B413HL на цій фігурі), CAR18 (B413LH на цій фігурі), CAR19 (B359HL на цій фігурі) і CAR20 (B359LH на цій фігурі) в аналізі знищення у режимі реального часу IncuCyte, який дає змогу оцінити антигензалежну цитотоксичність. Інгібування росту клітин пухлини (%) = (початкова кількість життєздатних клітин-мішеней - поточна кількість життєздатних клітин-мішеней) / початкова кількість життєздатних клітин-мішеней * 100 (%).

На Фіг. 31 показані відсотки інгібування росту клітин пухлини hK2-негативних клітин DU145 CAR-T-клітинами, трансдукованими CAR17 (B413HL на цій фігурі), CAR18 (B413LH на цій фігурі), CAR19 (B359HL на цій фігурі) і CAR20 (B359LH на цій фігурі) в аналізі знищення у режимі реального часу IncuCyte, який дає змогу оцінити антигензалежну цитотоксичність. Інгібування росту клітин пухлини (%) = (початкова кількість життєздатних клітин-мішеней - поточна кількість життєздатних клітин-мішеней)/початкова кількість життєздатних клітин-мішеней * 100 (%).

На Фіг. 32 показане продукування IFN-γ CAR-T-клітинами, трансдукованими CAR17 (KLK2B413HL на цій фігурі), CAR18 (KLK2B413LH на цій фігурі), CAR19 (KLK2B359HL на цій фігурі) і CAR20 (KLK2B359LH на цій фігурі) або нетрансдукованими Т-клітинами (UTD) у спільних культурах із клітинами, указаними на цій фігурі.

На Фіг. 33A і Фіг. 33B показано, що спільне культивування CAR-T-клітин, трансдукованих CAR17 (B413HL на цій фігурі), CAR18 (B413LH на цій фігурі), CAR19 (B359HL на цій фігурі) і CAR20 (B359LH на цій фігурі), і клітин VCaP приводить до збільшення клітин CD107A+hK2-CAR-T+, що свідчить про активацію імунних клітин і цитотоксичну дегрануляцію, тоді як спільне культивування з hK2-негативними клітинами DU145 не мало ефекту.

На Фіг. 34A і Фіг. 34B показані гістограми результатів проточної цитометрії нетрансдукованих Т-клітин, мічених CellTrace Violet (CTV) (позначені на цій фігурі як «тільки Т-клітини»), або CAR-Т-клітин, трансдукованих CAR17 (KLB413HL на цій фігурі), CAR18 (KLB413LH на цій фігурі), CAR19 (KLB413LH на цій фігурі) і CAR20 (KLB359LH на цій фігурі) після 5-добового спільного культивування з клітинами VCAp або DU145. UTD: нетрансдукований.

На Фіг. 35 показано відсоток проліферувальних клітин у спільних культурах із нетрансдукованими Т-клітинами, міченими CellTrace Violet (CTV) (позначені на цій фігурі як «тільки Т-клітини»), або CAR-Т-клітинами, трансдукованими CAR17 (KLB413HL на цій фігурі), CAR18 (KLB413LH на цій фігурі), CAR19 (KLB413LH на цій фігурі), CAR19 (KLB359HL на цій фігурі) і CAR20 (KLB359LH на цій фігурі) після 5-добового спільного культивування з клітинами VCAP або DU145. UTD: нетрансдукований.

На Фіг. 36A і Фіг. 36B показані гістограми результатів проточної цитометрії CTV+CD25+ CAR-Т-клітин, трансдукованих CAR17 (KLB413HL на цій фігурі), CAR18 (KLB413LH на цій фігурі), CAR19 (KLB359HL на цій фігурі) і CAR20 (KLB359LH на цій фігурі) після 5-добового спільного культивування з клітинами VCaP або DU145.

На Фіг. 37 показаний відсоток нетрансдукованих Т-клітин, які експресують CTV (UTD), або CAR-Т-клітин, трансдукованих CAR17 (KLB413HL на цій фігурі), CAR18 (KLB413LH на цій фігурі), CAR19 (KLB359HL на цій фігурі) і CAR20 (KLB359LH на цій фігурі) після 5-добового спільного культивування з клітинами VCaP або DU145, окремо (тільки Т-клітини) або після стимуляції гранулами CD2/28.

На Фіг. 38A–38F показаний зв'язувальний паратоп вибраних антитіл до hK2 і вибраних біспецифічних антитіл до hK2/CD3. Підкреслені послідовності позначають ділянки CDR, і виділені послідовності позначають паратопні ділянки. На Фіг. 38A розкриті SEQ ID NO 219 і 220 відповідно в порядку появи. На Фіг. 38B розкриті SEQ ID NO 213 і 224 відповідно в порядку появи. На Фіг. 38C розкриті SEQ ID NO 203 і 215 відповідно в порядку появи. На Фіг. 38D розкриті SEQ ID NO 468 і 469 відповідно в порядку появи. На Фіг. 38E розкриті SEQ ID NO 354 і

221 відповідно в порядку появи. На Фіг. 38F розкриті SEQ ID NO 356 і 222 відповідно в порядку появи.

На Фіг. 39A показана ефективність in vivo біспецифічного антитіла KLK2xCD3 в моделі ксенотрансплантованого VCaP у миші й цитокіновий профіль. Три біспецифічні антитіла KLK2xCD3 досліджували за 3 рівнів доз: 5 мг/кг, 1 мг/кг і 0,2 мг/кг. Значення інгібування росту пухлини наносили на графік на основі вимірювання об'єму пухлини.

На Фіг. 39B показана ефективність in vivo біспецифічного антитіла KLK2xCD3 в моделі ксенотрансплантованого VCaP у миші й цитокіновий профіль. У тварин відбирали 100 мкл зразка крові ретроорбітально через 6 годин після першої дози. Плазму відокремлювали від зразка крові за допомогою високошвидкісного центрифугування. Для кількісного визначення концентрацій IFN- і TNF-α за різних доз біспецифічних KLK2 проводили аналіз Luminex.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

Описані способи будуть краще зрозумілі шляхом посилання на подальший детальний опис разом із супровідними фігурами, які являють собою частину цього опису. Слід розуміти, що описані способи не обмежуються конкретними способами, які описані й/або показані в цьому документі, і що термінологія, яка застосовується в цьому документі, призначена лише для опису окремих варіантів здійснення шляхом надання прикладу й не передбачає обмеження заявлених способів.

Усі патенти, опубліковані патентні заявки й публікації, цитовані в цьому документі, включені до нього шляхом посилання, ніби вони були викладені в цьому документі повністю.

У разі надання списку, якщо не вказано інше, слід розуміти, що кожен окремий елемент цього списку й кожна комбінація з цього списку є окремим варіантом здійснення. Наприклад, список варіантів здійснення, представлений у вигляді «A, B або C», слід інтерпретувати як список, що включає варіанти здійснення «A», «B», «C», «A або B», «A або C», «B або C» або «A, B або C».

У цьому описі й у доданій формулі винаходу форми однини включають форми множини, крім випадків, коли контекст чітко вимагає іншого тлумачення. Таким чином, наприклад, посилання на «клітину» включає комбінацію з двох або більше клітин тощо.

Перехідні терміни «містить», «складається по суті з» і «складається з» призначені для позначення їхніх загальноприйнятих патентних значень; тобто (i) термін «містить», синонімічний терміну «включає», «включно з» або «який характеризується», є всеосяжним або необмеженим і не виключає додаткових незазначених елементів або стадій способу; (ii) термін «складається з» виключає будь-який елемент, стадію або інгредієнт, не зазначені у формулі винаходу; і (iii) термін «складається по суті з» обмежує обсяг пункту формули винаходу конкретними матеріалами або стадіями «і тими, котрі не справляють істотного впливу на основні й нові характеристики» заявленого винаходу. Варіанти здійснення, описані фразою «містить» (або еквівалентними), мають те саме значення, що й варіанти здійснення, описані незалежно один від одного фразами «складається з» і «складається по суті з».

Термін «приблизно» означає «в межах прийнятного діапазону похибок для конкретного значення», як визначено фахівцем середньої кваліфікації в цій галузі, що буде залежати, зокрема, від способу вимірювання або визначення цього значення, тобто від обмежень вимірювальної системи. Якщо в прикладах або в іншому місці опису прямо не вказано інше в контексті конкретного аналізу, результату або варіанта здійснення, термін «приблизно» означає «в межах одного стандартного відхилення» відповідно до практики в цій галузі або діапазон не більше ніж 5 %, залежно від того, що більше.

Термін «активація», або «стимуляція», або «активований», або «стимульований» означає індукцію зміни біологічного стану клітини, що приводить до експресії маркерів активації, продукування цитокінів, проліферації або опосередкованої цитотоксичності клітин-мішеней. Клітини можуть бути активовані первинними стимулювальними сигналами. Костимуляторні сигнали можуть збільшувати амплітуду первинних сигналів і пригнічувати загибель клітин після початкової стимуляції, що приводить до більшої тривалості стану активації та, таким чином, вищої цитотоксичної здатності. Термін «костимуляторний сигнал» означає сигнал, який у поєднанні з первинним сигналом, таким як лігування TCR/CD3, приводить до проліферації Т-клітин і/або NK-клітин, і/або до посилення експресії, або зменшення експресії ключових молекул.

Термін «альтернативний каркас» стосується одноланцюгового білкового каркаса, який містить структуроване ядро, пов'язане з варіабельними доменами з високою конформаційною толерантністю. Варіабельні домени допускають варіації, що мають вводитися, без втрати цілісності каркаса, і тому варіабельні домени можуть бути спроєктовані й обрані для зв'язування з конкретним антигеном.

Термін «антитілозалежна клітинна цитотоксичність», «антитілозалежна клітинноопосередкована цитотоксичність» або «АЗКЦ» означає механізм індукції загибелі клітин, який залежить від взаємодії покритих антитілами клітин-мішеней з ефекторними клітинами, що мають літичну активність, такими як природні клітини-кілери (NK-клітини), моноцити, макрофаги й нейтрофіли, через Fc-гамма-рецептори (FcγR), які експресуються на ефекторних клітинах.

Термін «антитілозалежний клітинний фагоцитоз» або «АЗКФ» стосується механізму елімінації покритих антитілами клітин-мішеней шляхом поглинання фагоцитарними клітинами, такими як макрофаги або дендритні клітини.

Термін «антиген» означає будь-яку молекулу (наприклад, білок, пептид, полісахарид, глікопротеїн, гліколіпід, нуклеїнову кислоту, їхні частини або їхні комбінації), здатну зв'язуватися антигензв'язувальним доменом або рецептором Т-клітини, що має здатність опосередковувати імунну відповідь. Приклади імунних реакцій включають продукування антитіл і активацію імунних клітин, таких як Т-клітини, В-клітини або NK-клітини. Антигени можуть експресуватися генами, бути синтезованими або очищеними з біологічних зразків, таких як зразок тканини, зразок пухлини, клітина або рідина з іншими біологічними компонентами, організми, субодиниці білків/антигенів, убиті або інактивовані цілі клітини або лізати.

Термін «антигензв'язувальний фрагмент» або «антигензв'язувальний домен» стосується частини білка, яка зв'язує антиген. Антигензв'язувальні фрагменти можуть бути синтетичними поліпептидами, поліпептидами, які можна отримати за допомогою ферментів або за допомогою генної інженерії, і включати частини імуноглобуліну, які зв'язують антиген, такі як фрагменти VH, VL, VH і VL, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fd і Fv, доменні антитіла (dAb), які складаються з одного домену VH або одного домену VL, варіабельні домени IgNAR акули, верблюжі домени VH, домени VHH, мінімальні одиниці розпізнавання, що складаються з амінокислотних залишків, які імітують CDR антитіла, такі як частини FR3-CDR3-FR4, HCDR1, HCDR2 і/або HCDR3 і LCDR1, LCDR2 і/або LCDR3, альтернативні каркаси, які зв'язують антиген, і мультиспецифічні білки, які містять антигензв'язувальні фрагменти. Антигензв'язувальні фрагменти (такі як VH і VL) можуть бути зв'язані один з одним за допомогою синтетичного лінкера з утворенням різних типів конструкцій одиночних антитіл, причому домени VH/VL можуть попарно зв'язуватися внутрішньомолекулярно або міжмолекулярно в тих випадках, коли домени VH і VL експресуються окремими одиночними ланцюгами з утворенням моновалентного антигензв'язувального домену, наприклад одноланцюгового Fv (ScFv) або діатіла. Для конструювання біспецифічних і мультиспецифічних білків антигензв'язувальні фрагменти також можна кон'югувати з іншими антитілами, білками, антигензв'язувальними фрагментами або альтернативними каркасами, які можуть бути моноспецифічними або мультиспецифічними.

Термін «антитіла» вживається в широкому значенні й включає молекули імуноглобуліну, у тому числі моноклональні антитіла, у тому числі мишачі, людські, гуманізовані й химерні моноклональні антитіла, антигензв'язувальні фрагменти, мультиспецифічні антитіла, такі як біспецифічні, триспецифічні, тетраспецифічні, димерні, тетрамерні або мультимерні антитіла, одноланцюгові антитіла, доменні антитіла, і будь-яку іншу модифіковану конфігурацію молекули імуноглобуліну, яка містить антигензв'язувальний сайт із бажаною специфічністю. «Повнорозмірні антитіла» складаються з двох важких ланцюгів (HC) і двох легких ланцюгів (LC), зв'язаних між собою дисульфідними зв'язками, а також їхніх мультимерів (наприклад, IgM). Кожен важкий ланцюг складається з варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) і константної ділянки важкого ланцюга (складається з доменів CH1, шарніра, CH2 і CH3). Кожен легкий ланцюг складається з варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) і константної ділянки легкого ланцюга (CL). Ділянки VH і VL можуть бути додатково розділені на ділянки гіперваріабельності, які називають ділянками, що визначають комплементарність (CDR), які чергуються з каркасними ділянками (FR). Кожна VH і VL складається з трьох ділянок CDR і чотирьох сегментів FR, розташованих у напрямку від амінокінця до карбоксикінця в такому порядку: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4. Залежно від амінокислотної послідовності константного домену важких ланцюгів імуноглобуліни можна віднести до п'яти основних класів: IgA, IgD, IgE, IgG і IgM. IgA й IgG додатково підрозділяють на ізотипи IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 й IgG4. Легкі ланцюги антитіл будь-якого виду хребетних можна віднести до одного з двох чітко відмінних типів, а саме каппа (κ) і лямбда (λ), на основі амінокислотних послідовностей їхніх константних доменів.

Термін «біспецифічний» стосується молекули (такої як антитіло), яка специфічно зв'язує два різні антигени або два різні епітопи в межах того самого антигена. Біспецифічна молекула може мати перехресну реактивність до інших споріднених антигенів, наприклад до того самого антигена від інших видів (гомологів), таких як людина або мавпа, наприклад Macaca cynomolgus

(яванська макака, макака) або Pan troglodytes, або можуть зв'язуватися з епітопом, який є спільним для двох або більше різних антигенів.

Термін «біспецифічне антитіло до hK2/CD3», «антитіло до hk2/CD3», «антитіло до hk2xCD3», «білок антитіла до hK2/CD3» тощо стосується антитіла, яке зв'язує hK2 і CD3 і яке містить щонайменше один зв'язувальний домен, який специфічно зв'язує hK2, і щонайменше один зв'язувальний домен, який специфічно зв'язує CD3. Домени, які специфічно зв'язують hK2 і CD3, як правило, являють собою пари V_H/V_L. Біспецифічне антитіло до hk2×CD3 може бути моновалентним у тому сенсі, що воно зв'язується або з hk2, або з CD3.

Термін «рак» стосується широкої групи різних захворювань, що характеризуються неконтрольованим ростом аномальних клітин в організмі. Нерегульований поділ і ріст клітин приводить до утворення злоякісних пухлин, які вражають сусідні тканини, а також можуть метастазувати у віддалені частини тіла через лімфатичну систему або кров. Термін «рак» або «ракова тканина» може включати пухлину.

Термін «химерний антигенний рецептор» (CAR) у контексті цього документа визначається як рецептор клітинної поверхні, який містить позаклітинний домен, що зв'язує мішень, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, усі з яких перебувають у такій комбінації, яка в природних умовах не зустрічається разом на одному білку. Він включає рецептори, у яких позаклітинний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен у природних умовах не зустрічаються разом на одному рецепторному білку. CAR переважно призначені для застосування з лімфоцитом, наприклад із Т-клітинами й природними клітинами-кілерами (NK).

Термін «комплементзалежна цитотоксичність» або «КЗЦ» стосується механізму індукції загибелі клітин, у якому Fc-ефекторний домен білка, зв'язаного з мішенню, зв'язується з компонентом C1q комплементу й активує його, що, своєю чергою, активує каскад комплементу, приводячи до загибелі клітини-мішені. Активація комплементу може також приводити до відкладення компонентів комплементу на поверхні клітини-мішені, що полегшує КЗЦ шляхом зв'язування рецепторів комплементу (наприклад, CR3) на лейкоцитах.

«Ділянки, що визначають комплементарність» (CDR) - це ділянки антитіл, які зв'язують антиген. Існує три CDR у VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) і три CDR у VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3). CDR можуть бути визначені з застосуванням різних розмежувань, як-от за Кабатом [Wu et al. (1970) J Exp Med 132: 211–50; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991], Чотія [Chothia et al. (1987) J Mol Biol 196: 901–17], IMGT [Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55–77] і AbM [Martin and Thornton J Bmol Biol 263: 800–15, 1996]. Описані відповідності між різними межами й нумерацією варіабельних ділянок [див., наприклад, Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55–77; Honegger and Pluckthun, J Mol Biol (2001) 309:657–70; база даних International ImMunoGeneTics (IMGT); Інтернет-ресурси, http://www_imgt_org]. Для розмежування CDR можуть застосовуватися доступні програми, такі як abYsis від UCL Business PLC. Терміни «CDR», «HCDR1», «HCDR2», «HCDR3», «LCDR1», «LCDR2» і «LCDR3» у контексті цього документа включають CDR, визначені за допомогою будь-якого зі способів, описаних вище, за Кабатом, Чотія, IMGT або AbM, якщо в описі прямо не вказано інше.

Термін «CD3» стосується антигена, який експресується на Т-клітинах як частина комплексу мультимолекулярних рецепторів Т-клітин (TCR) і який складається з гомодимера або гетеродимера, утвореного внаслідок асоціації двох або чотирьох рецепторних ланцюгів: CD3-епсилон, CD3-дельта, Cd3-дзета і CD3-гамма. CD3-епсилон людини містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 442. Усі посилання на білки, поліпептиди й фрагменти білка в цьому документі призначені для посилання на людську версію відповідного білка, поліпептиду або фрагмента білка, якщо явно не зазначено, що вони належать до виду, який не є людиною. Отже, «CD3» означає CD3 людини, якщо не вказано, що походить від виду, який не є людиною, наприклад «мишачий CD3», «CD3 мавпи» тощо.

У цьому описі терміни «CD3-специфічний», або «специфічно зв'язує CD3», або «антитіло до CD3» стосуються антитіл, що специфічно зв'язуються з поліпептидом CD3-епсилон (SEQ ID NO:442), включно з антитілами, які специфічно зв'язуються з позаклітинним доменом (ECD) CD3-епсилон (SEQ ID NO:443). CD3-епсилон, разом із CD3-гамма, -дельта і -дзета, а також гетеродимери Т-клітинних рецепторів альфа/бета й гамма/дельта утворюють комплекс Т-клітинний рецептор - CD3. Цей комплекс відіграє важливу роль у зв'язуванні розпізнавання антигена з кількома внутрішньоклітинними шляхами сигнальної трансдукції. Комплекс CD3 опосередковує трансдукцію сигналу, що приводить до Т-клітинної активації і проліферації. CD3 потрібен для імунної відповіді.

SEQ ID NO: 442 (CD3-епсилон людини)

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDK
NIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSV
ATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDL
YSGLNQRRI

SEQ ID NO: 443 (позаклітинний домен CD3-епсилон людини)

DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFS
ELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD

Терміни «зменшувати», «знижувати», «скорочувати», «робити меншим» або «спадати» по суті стосуються здатності досліджуваної молекули опосередковувати зменшену відповідь (тобто низхідний ефект) у порівнянні з відповіддю, опосередкованою контролем або носієм. Прикладами відповідей є розмноження Т-клітин, активація Т-клітин або опосередковане Т-клітинами знищення пухлинної клітини або зв'язування білка з його антигеном або рецептором, підвищене зв'язування з Fcγ або посилення ефекторної функції Fc, наприклад посилення АЗКЦ, КЗЦ і/або АЗКФ. Зменшення може являти собою статистично значущу різницю у вимірюваній відповіді між досліджуваною молекулою й контролем (або носієм) або зменшення вимірюваної відповіді, наприклад зменшення у приблизно 1,1, 1,2, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 або 30 разів або більше, наприклад 500, 600, 700, 800, 900 або 1000 разів або більше (включно з усіма цілими числами й десятковими розділювачами між ними й вище ніж 1, наприклад 1,5, 1,6, 1,7. 1,8 тощо).

Термін «диференціація» стосується способу зменшення потенції або проліферації клітини або переведення клітини в стан із більш обмеженим розвитком.

Термін «кодувати» або «кодування» стосується притаманної конкретним нуклеотидним послідовностям властивості в полінуклеотиді, як-от гені, кДНК або мРНК, слугувати шаблонами для синтезу інших полімерів і макромолекул у біологічних процесах, що мають або визначену послідовність нуклеотидів (наприклад, рРНК, тРНК і мРНК), або визначену послідовність амінокислот і біологічні властивості, що виникають у результаті цього. Таким чином, ген, кДНК або РНК кодують білок, якщо транскрипція й трансляція мРНК, що відповідає цьому гену, виробляє білок у клітині або іншій біологічній системі. І кодувальний ланцюг, нуклеотидна послідовність якого ідентична послідовності мРНК, і некодувальний ланцюг, застосовуваний як шаблон для транскрипції гена або кДНК, можна назвати кодуванням білка або іншого продукту цього гена або кДНК.

Терміни «посилювати», «сприяти», «збільшувати», «розгортати» або «покращувати», як правило, стосуються здатності досліджуваної молекули опосередковувати більшу відповідь (тобто низхідний ефект) у порівнянні з відповіддю, опосередкованою контролем або носієм. Прикладами відповідей є розмноження Т-клітин, активація Т-клітин або опосередковане Т-клітинами знищення пухлинної клітини або зв'язування білка з його антигеном або рецептором, підвищене зв'язування з Fcγ або посилення ефекторної функції Fc, наприклад посилення АЗКЦ, КЗЦ і/або АЗКФ. Посилення може являти собою статистично значущу різницю у вимірюваній відповіді між досліджуваною молекулою й контролем (або носієм) або збільшення вимірюваної відповіді, наприклад збільшення в приблизно 1,1, 1,2, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 або 30 разів або більше, наприклад 500, 600, 700, 800, 900 або 1000 разів або більше (включно з усіма цілими числами й десятковими розділювачами між ними й вище ніж 1, наприклад 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 тощо).

Термін «епітоп» означає частину антигена, з якою специфічно зв'язується антитіло. Епітопи зазвичай складаються з хімічно активних (наприклад, полярних, неполярних і гідрофобних) поверхневих скупчень функціональних груп, таких як амінокислоти або бічні ланцюги полісахаридів, і можуть мати специфічні тривимірні структурні характеристики, а також специфічні характеристики зарядів. Епітоп може складатися із суміжних і/або несуцільних амінокислот, які утворюють конформаційну просторову одиницю. Для епітопа уривчастого типу амінокислоти з різних частин лінійної послідовності антигена опиняються в безпосередній близькості в 3-вимірному просторі в результаті згортання білкової молекули. «Епітоп» антитіла залежить від методології, яку застосовують для виявлення епітопу.

Термін «розмноження» стосується результату поділу клітин і загибелі клітин.

Терміни «експресувати» й «експресія» стосуються відомих процесів транскрипції і трансляції, які відбуваються в клітинах або in vitro. Таким чином, продукт експресії, наприклад білок, експресується клітиною або in vitro й може бути внутрішньоклітинним, позаклітинним або трансмембранним білком.

Термін «експресійний вектор» стосується вектора, який можна застосувати в біологічній системі або у відновленій біологічній системі для спрямування трансляції поліпептиду, кодованого полінуклеотидною послідовністю, присутньою в експресійному векторі.

Терміни «dAb» або «фрагмент dAb» стосуються фрагмента антитіла, який складається з домену VH [Ward et al., Nature 341:544 546 (1989)].

Термін «Fab» або «фрагмент Fab» стосується фрагмента антитіла, який складається з доменів VH, CH1, VL і CL.

Термін «$F(ab')_2$» або «фрагмент $F(ab')_2$» стосується фрагмента антитіла, який містить два фрагменти Fab, з'єднані дисульфідним містком у шарнірній ділянці.

Термін «Fd» або «фрагмент Fd» стосується фрагмента антитіла, який складається з доменів VH і CH1.

Термін «Fv» або «фрагмент Fv» стосується фрагмента антитіла, який складається з доменів VH і VL з одного плеча антитіла. У фрагментах Fv відсутні константні ділянки ділянок Fab (CH1 і CL). VH і VL у фрагментах Fv утримуються разом завдяки нековалентним взаємодіям.

Термін «поліпептид Fc» димерного Fc стосується одного з двох поліпептидів, які утворюють димерний домен Fc. Наприклад, поліпептид Fc димерного IgG FC містить послідовність константного домену IgG CH2 і IgG CH3).

«Повнорозмірне антитіло» складається з двох важких ланцюгів (HC) і двох легких ланцюгів (LC), зв'язаних між собою дисульфідними зв'язками, а також їхніх мультимерів (наприклад, IgM). Кожен важкий ланцюг складається з варіабельного домену важкого ланцюга (VH) і константного домену важкого ланцюга, причому константний домен важкого ланцюга складається із субдоменів CH1, шарнір, CH2 і CH3. Кожен легкий ланцюг складається з варіабельного домену легкого ланцюга (VL) і константного домену легкого ланцюга (CL). VH і VL можуть бути додатково розділені на ділянки гіперваріабельності, які називають ділянками, що визначають комплементарність (CDR), які чергуються з каркасними ділянками (FR). Кожна VH і VL складається з трьох ділянок CDR і чотирьох сегментів FR, розташованих у напрямку від аміно- до карбоксикінця в такому порядку: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4.

Термін «генетична модифікація» означає введення «чужорідного» (тобто зовнішнього або позаклітинного) гена, послідовності ДНК або РНК в клітину-хазяїна в такий спосіб, що клітина-хазяїн буде експресувати введений ген або послідовність з утворенням бажаної сполуки, як правило, білка або ферменту, який кодується введеним геном або послідовністю. Введений ген або послідовність також можна назвати «клонованим» або «чужорідним» геном або послідовністю, він може включати регуляторні або керуючі послідовності, функціонально пов'язані з полінуклеотидом, який кодує химерний антигенний рецептор, наприклад старт-послідовність, стоп-послідовність, промоторну, сигнальну, секреторну або інші послідовності, які застосовуються генетичним механізмом клітини. Ген або послідовність може включати нефункціональні послідовності або послідовності, які не мають відомих функцій. Клітина-хазяїн, яка отримує й експресує введену ДНК або РНК, була піддана «генній інженерії». ДНК або РНК, яка вводиться до клітини-хазяїна, може походити з будь-якого джерела, включно з клітинами з того самого роду або виду, що й клітина-хазяїн, або з іншого роду або виду.

Термін «гетерологічний» стосується двох або більше полінуклеотидів або двох або більше поліпептидів, які в природі не перебувають в однаковому відношенні один до одного.

Термін «гетерологічний полінуклеотид» стосується неприродного полінуклеотиду, який кодує два або більше неоантигенів, як описано в цьому документі.

Термін «гетерологічний поліпептид» стосується неприродного поліпептиду, що містить два або більше неоантигенних поліпептидів, як це описано в цьому документі.

Термін «клітина-хазяїн» стосується будь-якої клітини, яка містить гетерологічну нуклеїнову кислоту. Прикладом гетерологічної нуклеїнової кислоти є вектор (наприклад, експресійний вектор).

Термін «людське антитіло» стосується антитіла, оптимізованого для мінімальної імунної відповіді в разі застосування до суб'єкта-людини. Варіабельні ділянки людського антитіла отримують із послідовностей імуноглобуліну людини. Якщо людське антитіло містить константну ділянку або частину константної ділянки, цю константну ділянку також отримують із послідовностей імуноглобуліну людини. Людське антитіло містить варіабельні ділянки важкого й легкого ланцюга, які «отримані з» послідовностей людського походження, якщо варіабельні ділянки людського антитіла отримують із системи, у якій застосовуються гени імуноглобулінів зародкової лінії людини або перебудованих імуноглобулінів. Прикладами таких систем є бібліотеки генів людських імуноглобулінів, відображені на фагові, і трансгенні тварини, відмінні від людини, наприклад миші або щури з локусами імуноглобуліну людини. «Людське антитіло» зазвичай містить амінокислотні відмінності порівняно з імуноглобулінами, які експресуються в людей, через відмінності між системами, що застосовуються для отримання людського антитіла, і локусами імуноглобуліну людини, введення природних соматичних мутацій або навмисного введення заміщень у каркаси, або CDR, або в обидва з перелічених. Зазвичай

амінокислотна послідовність «людського антитіла» щонайменше приблизно на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентична амінокислотній послідовності, що кодується генами імуноглобуліну генеративної лінії людини або перебудованого імуноглобуліну. У деяких випадках антитіло людини може містити консенсусні каркасні послідовності, отримані з аналізу людської каркасної послідовності, наприклад як описано в публікації [Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57–86], або синтетичну HCDR3, введену в бібліотеки генів імуноглобулінів людини, продемонстровані на фагові, наприклад як описано в [публікації Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385–96 і міжнародній патентній публікації № WO2009/085462]. Антитіла, у яких щонайменше одна CDR отримана з видів не людського походження, не включені у визначення терміна «людське антитіло».

Термін «гуманізоване антитіло» стосується антитіла, у якому щонайменше одну CDR отримують із видів, відмінних від людини, і щонайменше один каркас отримують із послідовностей імуноглобуліну людини. Гуманізоване антитіло може включати заміщення в каркасах, завдяки чому каркаси можуть не бути точними копіями експресованих послідовностей генів імуноглобулінів людини або імуноглобулінів генеративної лінії людини.

Словосполучення «у комбінації з» означає, що описані два або більше терапевтичних агентів вводяться суб'єктові разом у вигляді суміші, одночасно у вигляді окремих агентів або послідовно у вигляді окремих агентів у будь-якому порядку.

Терміни «внутрішньоклітинний сигнальний домен» або «цитоплазматичний сигнальний домен» стосуються внутрішньоклітинної ділянки молекули. Саме функціональна ділянка білка діє шляхом передавання інформації всередині клітини для регуляції клітинної активності через визначені сигнальні шляхи, генеруючи вторинні месенджери або діючи як ефектори, відповідаючи на такі месенджери. Внутрішньоклітинний сигнальний домен генерує сигнал, який покращує імунну ефекторну функцію клітини, яка містить CAR, наприклад CAR-T-клітини.

Термін «виділений» стосується гомогенної популяції молекул (таких як синтетичні полінуклеотиди або поліпептиди), які по суті відділені й/або очищені від інших компонентів системи, у якій продукуються молекули, такої як рекомбінантна клітина, а також білка, який було піддано щонайменше одній стадії очищення або виділення. Термін «виділена» стосується молекули, яка по суті не містить інших клітинних матеріалів і/або хімічних речовин і охоплює молекули, виділені з вищою чистотою, такою як чистота до 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %.

Термін «пов'язана з калікреїном пептидаза 2» або «hK2» стосується відомого білка, який також називають калікреїн-2, калікреїн 2 залоз або HK2. hK2 продукується у вигляді пребілка й розщеплюється під час протеолізу з отриманням активної протеази. Терміном «hK2» охоплюються всі ізоформи й варіанти hK2. Амінокислотні послідовності різних ізоформ можуть бути отримані за обліковими номерами GenBank NP_005542.1, NP_001002231.1 і NP_001243009. Амінокислотна послідовність повнорозмірного hK2 наведена в SEQ ID NO: 62. Ця послідовність включає сигнальний пептид (залишки 1–18) і пропептидну ділянку (залишки 19–24).

SEQ ID NO: 62
MWDLVLSIALSVGCTGAVPLIQSRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWV
LTAAHCLKKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDSSHD
LMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLRPRSLQCVSLHLLS
NDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPLVCNGVLQGITSWGPEPCALPEKP
AVYTKVVHYRKWIKDTIAANP

Термін «модуляція» стосується або посиленої, або зменшеної здатності досліджуваної молекули опосередковувати посилену або знижену відповідь (тобто низхідний ефект) у порівнянні з відповіддю, опосередкованою контролем або носієм.

Термін «моноклональне антитіло» стосується антитіла, отриманого з по суті гомогенної популяції молекул антитіл, тобто окремі антитіла, що складають популяцію, є ідентичними, за винятком можливих добре відомих змін, таких як видалення С-кінцевого лізину з важкого ланцюга антитіла або посттрансляційні модифікації, такі як ізомеризація або дезамінування амінокислот, окиснення метіоніну або деамідування аспарагіну або глутаміну. Моноклональні антитіла зазвичай зв'язують один антигенний епітоп. Біспецифічне моноклональне антитіло зв'язує два різні антигенні епітопи. Моноклональні антитіла можуть мати гетерогенне глікозилювання в популяції антитіл. Моноклональне антитіло може бути моноспецифічним або мультиспецифічним, таким як біспецифічне, моновалентне, бівалентне або полівалентне.

Термін «мультиспецифічний» стосується молекули, наприклад антитіла, що специфічно зв'язує два або більше відмінних антигенів або два або більше відмінних епітопів у межах того самого антигена. Мультиспецифічна молекула може мати перехресну реактивність до інших

споріднених антигенів, наприклад до того самого антигена від інших видів (гомологів), таких як людина або мавпа, наприклад Macaca fascicularis (яванська макака, макака) або Pan troglodytes, або можуть зв'язуватися з епітопом, який є спільним для двох або більше відмінних антигенів.

Терміни «природна клітина-кілер» і «NK-клітина» в цьому документі застосовуються взаємозамінно й синонімічно. NK-клітина стосується диференційованого лімфоцита з TCR$^-$ фенотипом CD16$^+$ CD56$^+$ і/або CD57$^+$. NK-клітини характеризуються своєю здатністю зв'язуватися і вбивати клітини, які не здатні експресувати «власні» антигени MHC/HLA, шляхом активації специфічних цитолітичних ферментів, здатністю вбивати пухлинні клітини або інші хворі клітини, які експресують ліганд для рецепторів, що активують NK, і здатністю вивільняти білкові молекули, які називаються цитокінами, що стимулюють або пригнічують імунну відповідь.

Термін «функціонально зв'язаний» і подібні фрази в разі застосування щодо нуклеїнових кислот або амінокислот стосується функціонального зв'язку послідовностей нуклеїнових кислот або амінокислотної послідовності відповідно, які перебувають у функціональних відносинах одна з одною. Наприклад, функціонально зв'язаний промотор, енхансерні елементи, відкрита рамка зчитування, 5' і 3' UTR і термінаторні послідовності приводять до точного продукування молекули нуклеїнової кислоти (наприклад, РНК) і в деяких випадках продукування поліпептиду (тобто експресія відкритої рамки читання). Функціонально зв'язаний пептид стосується пептиду, у якому функціональні домени пептиду розміщені на відповідній відстані один від одного, щоб забезпечити потрібну функцію кожного домену.

Термін «паратоп» стосується зони або ділянки молекули антитіла, яка бере участь у зв'язуванні антигена й містить залишки, які взаємодіють з антигеном. Паратоп може складатися із суцільних і/або несуцільних амінокислот, які утворюють конформаційну просторову одиницю. Паратоп для такого антитіла може бути визначений і охарактеризований на різних рівнях деталізації з застосуванням різноманітних експериментальних і обчислювальних способів. Експериментальні способи включають мас-спектрометрію з воднево-дейтерієвим обміном (HX-MS). Залежно від застосовуваного способу картування паратоп буде визначатися по-різному.

Термін «фармацевтична комбінація» стосується комбінації двох або більше активних інгредієнтів, які застосовують разом або окремо.

Термін «фармацевтична композиція» стосується композиції, отриманої в результаті поєднання активного інгредієнта й фармацевтично прийнятного носія.

Терміни «фармацевтично прийнятний носій» або «допоміжна речовина» стосуються інгредієнта у фармацевтичній композиції, окрім активного інгредієнта, який є нетоксичним для суб'єкта. Прикладами фармацевтично прийнятних носіїв є буфер, стабілізатор або консервант.

Терміни «полінуклеотид» або «нуклеїнова кислота» стосуються синтетичної молекули, яка містить ланцюг нуклеотидів, ковалентно зв'язаних між собою цукор-фосфатним каркасом або іншим еквівалентним ковалентним хімічним зв'язком. Типовим прикладом полінуклеотиду є кДНК. Полінуклеотид може являти собою молекулу ДНК або РНК.

Терміни «запобігати», «запобігання», «попередження» або «профілактика» захворювання або порушення означають запобігання виникненню порушення в суб'єкта.

Термін «проліферація» стосується зростання поділу клітин, як симетричного, так і асиметричного поділу клітин.

Термін «промотор» стосується мінімальних послідовностей, потрібних для ініціювання транскрипції. Промотор може також включати енхансери або репресорні елементи, які посилюють або пригнічують транскрипцію, відповідно.

Термін «білок» або «поліпептид» у цьому документі застосовуються взаємозамінно й стосуються молекули, яка містить один або більше поліпептидів, кожен із яких складається з щонайменше двох амінокислотних залишків, зв'язаних пептидним зв'язком. Білок може являти собою мономер або може являти собою білковий комплекс двох або більше субодиниць, причому ці субодиниці можуть бути ідентичними або відмінними. Малі поліпептиди, які містять менш ніж 50 амінокислот, можна називати «пептидами». Білок може бути гетерологічним гібридним білком, глікопротеїном або білком, модифікованим шляхом посттрансляційних модифікацій, таких як фосфорилювання, ацетилювання, міристоїлювання, пальмітоїлювання, глікозилювання, окислення, формілування, амідування, цитрулінування, поліглютамілювання, АДФ-рибозилювання, пегілювання або біотинілювання. Білок може експресуватися рекомбінантно.

Термін «рекомбінантний» стосується полінуклеотидів, поліпептидів, векторів, вірусів й інших макромолекул, які готуються, експресуються, створюються або виділяються рекомбінантними способами.

Термін «регуляторний елемент» стосується будь-якого цис- або транс-функціонального генетичного елемента, який керує певним аспектом експресії послідовностей нуклеїнової кислоти.

Термін «рецидив» стосується повернення хвороби або ознак і симптомів хвороби після періоду покращення після попереднього лікування терапевтичним агентом.

Термін «рефракторний» стосується захворювання, яке не реагує на лікування. Рефракторне захворювання може бути стійким до лікування до або на початку лікування, або рефракторне захворювання може стати стійким під час лікування.

Терміни «одиночний ланцюг Fv» або «scFv» стосуються гібридного білка, який містить щонайменше один фрагмент антитіла, який містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), і щонайменше один фрагмент антитіла, який містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH), де VL і VH є суміжно пов'язаними через поліпептидний лінкер і здатні експресуватися як одноланцюговий поліпептид. Якщо не вказано інше, у контексті цього документа ScFv може мати варіабельні ділянки VL і VH у будь-якому порядку, наприклад щодо N-термінального й C-термінального кінців поліпептиду, ScFv може містити VL-лінкер-VH або може містити VH-лінкер-VL.

Терміни «$(scFv)_2$», або «тандемний scFv», або «біс-scFv» стосуються гібридного білка, який містить дві варіабельні ділянки легкого ланцюга (VL) і дві варіабельні ділянки важкого ланцюга (VH), де дві ділянки VL і дві ділянки VH суміжно пов'язані через поліпептидні лінкери й здатні експресуватися як одноланцюговий поліпептид. Дві ділянки VL і дві ділянки VH, злиті пептидними лінкерами, утворюють двовалентну молекулу VL_A-лінкер-VH_A-лінкер-VL_B-лінкер-VH_B з утворенням двох зв'язувальних сайтів, здатних одночасно зв'язувати два відмінні антигени або епітопи.

Терміни «специфічно зв'язує», «специфічне зв'язування», «специфічно зв'язується», або «зв'язується» стосуються зв'язування білкової молекули з антигеном або епітопом в антигені з більшою афінністю, ніж в інших антигенів. Як правило, білкова молекула зв'язується з антигеном або епітопом в антигені з рівноважною константою дисоціації (K_D) приблизно $1x10^{-7}$ M або менше, наприклад приблизно $5x10^{-8}$ M або менше, приблизно $1x10^{-8}$ M або менше, приблизно $1x10^{-9}$ M або менше, приблизно $1x10^{-10}$ M або менше, приблизно $1x10^{-11}$ M або менше або приблизно $1x10^{-12}$ M або менше, як правило, з K_D, що щонайменше в сто разів менше, ніж його K_D зв'язування з неспецифічним антигеном (наприклад, BSA, казеїном). У контексті описаних у цьому документі неоантигенів передміхурової залози «специфічне зв'язування» стосується зв'язування білкової молекули з неоантигеном передміхурової залози без виявленого зв'язування з білком дикого типу, варіантом якого є неоантиген.

Термін «суб'єкт» включає будь-кого з людини або тварини, що не є людиною. Термін «тварина, що не є людиною» включає всіх хребетних тварин, наприклад ссавців і тварин, відмінних від ссавців, як-от приматів, що не є людьми, овець, собак, кішок, коней, корів, курей, земноводних тварин, плазунів тощо. Терміни «суб'єкт» і «пацієнт» можуть застосовуватися в цьому документі взаємозамінно.

Терміни «Т-клітина» і «Т-лімфоцит» взаємозамінні й застосовуються в цьому документі як синоніми. Т-клітина включає тимоцити, наївні Т-лімфоцити, Т-клітини пам'яті, незрілі Т-лімфоцити, зрілі Т-лімфоцити, Т-лімфоцити, що перебувають у стані спокою, або активовані Т-лімфоцити. Т-клітина може бути хелперною Т-клітиною (Th), наприклад Т-хелпером 1 (Th1) або Т-хелпером 2 (Th2). Т-клітина може бути хелперною Т-клітиною (HTL; $CD4^+$ Т-клітина) $CD4^+$ Т-клітиною, цитотоксичною Т-клітиною (CTL; $CD8^+$ Т-клітина), цитотоксичною Т-клітиною, що інфільтрує пухлину (TIL; $CD8^+$ Т-клітина), $CD4^+CD8^+$ Т-клітиною або будь-якою іншою підмножиною Т-клітин. Сюди також входять «NKT-клітини», які стосуються спеціалізованої популяції Т-клітин, які експресують напівінваріантний αβ-Т-клітинний рецептор, але також експресують різноманітні молекулярні маркери, зазвичай пов'язані з NK-клітинами, наприклад NK1.1. NKT-клітини включають клітини $NK1.1^+$ і $NK1.1^-$, а також клітини $CD4^+$, $CD4^-$, $CD8^+$ і $CD8^-$. TCR на NKT-клітинах унікальний тим, що він розпізнає гліколіпідні антигени, представлені CD Id MHC I-подібної молекули. NKT-клітини можуть мати або захисні, або шкідливі ефекти завдяки своїй здатності виробляти цитокіни, які сприяють або запаленню, або імунній толерантності. Сюди також входять «гамма-дельта Т-клітини (γδ Т-клітини)», що стосуються спеціалізованої популяції, яка невеликої підмножини Т-клітин, що мають чіткий TCR на своїй поверхні, і на відміну від більшості Т-клітин, у яких TCR складається з двох глікопротеїнових ланцюгів, які позначать як ланцюги α- і β-TCR, TCR у γδ-Т-клітинах складається з γ-ланцюга і δ-ланцюга. γδ-Т-клітини можуть грати роль в імунному нагляді й імунорегуляції; також було виявлено, що вони є важливим джерелом IL-17 й індукують стійку цитотоксичну відповідь $CD8^+$ Т-клітин. Також до них належать «регуляторні Т-клітини» або «Tregs», що стосуються Т-клітин, які пригнічують

аномальну або надмірну імунну відповідь і відіграють роль в імунній толерантності. Treg-клітини зазвичай є фактором транскрипції Foxp3-позитивних CD4+Т-клітин, а також можуть включати транскрипційний фактор Foxp3-негативних регуляторних Т-клітин, які є CD4+Т-клітинами-продуцентами IL-10.

Терміни «терапевтично ефективна кількість» або «ефективна кількість», що застосовуються взаємозамінно в цьому документі, стосуються кількості, яка є ефективною, у потрібних дозах і протягом потрібних періодів часу для досягнення бажаного терапевтичного результату. Терапевтично ефективна кількість може змінюватися залежно від таких факторів, як стан захворювання, вік, стать, маса тіла пацієнта й здатність терапевтичного агента або комбінації терапевтичних агентів викликати бажану відповідь в особи. Приклади показників ефективного терапевтичного агента або комбінації терапевтичних агентів, які включають, наприклад, покращення стану здоров'я пацієнта, зниження пухлинного навантаження, припинення або сповільнення росту пухлини й/або відсутність метастазування ракових клітин в інші місця в організмі.

Термін «трансдукція» стосується введення чужорідної нуклеїнової кислоти в клітину з застосуванням вірусного вектора.

Терміни «лікувати», «процес лікування» або «лікування» захворювання або розладу, такого як злоякісне новоутворення, стосуються виконання однієї або більше таких дій: зменшення тяжкості й/або тривалості розладу, пригнічення погіршення симптомів, характерних для розладу, що лікується, обмеження або запобігання рецидиву розладу в суб'єктів, які раніше мали розлад, або обмеження або запобігання рецидиву симптомів у суб'єктів, які раніше мали симптоми розладу.

Термін «ракова клітина» або «пухлинна клітина» стосується ракової, передракової або трансформованої клітини in vivo, ex vivo або в тканинній культурі, яка має спонтанні або індуковані фенотипні зміни. Ці зміни не обов'язково включають поглинання нового генетичного матеріалу. Хоча трансформація може виникнути внаслідок інфекції трансформувальним вірусом і вбудовування нової геномної нуклеїнової кислоти, унаслідок поглинання екзогенної нуклеїнової кислоти, або вона також може виникати спонтанно, або після впливу канцерогену, таким чином спричиняючи мутацію ендогенного гена. Трансформація/рак ілюструється морфологічними змінами, імморталізацією клітин, патологічним контролем росту, утворенням вогнищ, проліферацією, злоякісністю, модуляцією рівнів специфічних маркерів пухлин, інвазивністю, ростом пухлини у відповідних тваринах-хазяїнах, таких як голі миші тощо, in vitro, in vivo й ex vivo.

Терміни «варіант», «мутант», «різновид» стосуються поліпептиду або полінуклеотиду, який відрізняється від еталонного поліпептиду або еталонного полінуклеотиду однією або більшою кількістю модифікацій, наприклад однією або більшою кількістю заміщень, вставок або делецій.

Нумерація амінокислотних залишків у константній ділянці антитіла в цьому описі наведена згідно з індексом EU, як описано в публікації [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)], якщо явно не вказано інше.

Мутації в константних ділянках Ig називають так: L351Y_F405A_Y407V означає мутації L351Y, F405A і Y407V в одній константній ділянці імуноглобуліну. L351Y_F405A_Y407V/T394W означає мутації L351Y, F405A і Y407V у першій константній ділянці Ig і мутацію T394W в другій константній ділянці Ig, які присутні в одному мультимерному білку.

Термін «VHH» стосується однодоменного антитіла або нанотіла, яке складається виключно з антигензв'язувального домену важкого ланцюга. Однодоменне антитіло VHH не містить легкого ланцюга й домену CH1 важкого ланцюга звичайної ділянки Fab.

КОМПОЗИЦІЇ ОБ'ЄКТА ВИНАХОДУ

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2

У винаході пропонуються антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, моноспецифічні й мультиспецифічні білки (зокрема біспецифічні білки), які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, химерні антигенні рецептори (CAR), які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, полінуклеотиди, які кодують вищезазначене, вектори, клітини-хазяїни й способи отримання і застосування вищезазначеного. Визначені в цьому документі антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, продемонстрували покращені властивості з погляду покращеної термостабільності. Розкриті в цьому документі мультиспецифічні білки можуть бути особливо ефективними для опосередковування цитотоксичності, опосередкованої Т-клітинами, сприяння активації й проліферації Т-клітин, збільшення вивільнення Т-клітинами цитокінів і/або демонстрування підвищеної протипухлинної ефективності.

У винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, зв'язується з епітопом hK2, визначеним у SEQ ID NO: 111, 112, 113, 114 або 115.

У конкретному варіанті здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, зв'язується з епітопом на hK2, визначеним у SEQ ID NO: 111 і 112.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, зв'язується з епітопом на hK2, визначеним у SEQ ID NO: 113, 114 і 115.

У винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язується з hK2, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язується в межах залишків KVTEF (SEQ ID NO: 111), або HYRKW (SEQ ID NO: 112), або SHGWAH (SEQ ID NO: 113), або RHNLFEPEDTGQRVP (SEQ ID NO: 114), або GWGSIEPEE (SEQ ID NO: 115) hK2. У конкретному варіанті здійснення у винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де вказаний антигензв'язувальний домен зв'язується з hK2 в межах епітопів, які мають послідовності KVTEF (SEQ ID NO: 111) і HYRKW (SEQ ID NO: 112).

Для визначення залишків у межах hK2, з якими зв'язується антитіло, можна застосовувати аналіз воднево-дейтерієвого обміну. В аналізі воднево-дейтерієвого обміну розчинний hK2, який експресовано рекомбінантно, інкубують у присутності або за відсутності антитіла в дейтерованій воді протягом заздалегідь визначених проміжків часу, у результаті чого відбувається вбудовування дейтерію в положеннях обмінних атомів водню, які не закриті антитілом; після цього розщеплюють білок протеазою й аналізують пептидні фрагменти з застосуванням рідинної хроматографії і мас-спектрометрії (РХ-МС). Аналіз воднево-дейтерієвого обміну можна проводити за допомогою відомих протоколів. Приклад протоколу описаний у прикладі 3. У деяких варіантах здійснення суміш воднево-дейтерієвого обміну гасять додаванням буфера для гасіння (наприклад, 8 М сечовини, 1 М TCEP, pH 3,0), перш ніж пропустити через урівноважену колонку з іммобілізованим пепсином/FPXIII за кімнатної температури (наприклад, 600 мкл/хв). Потім пептичні фрагменти завантажують на зворотно-фазову колонку-пастку (наприклад, за 600 мкл/хв) і знесолюють (наприклад, протягом 1 хв за 600 мкл), сепарують (наприклад, на колонці C18) і аналізують за допомогою мас-спектрометрії (наприклад, з застосуванням мас-спектрометра LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos [Thermo Fisher Scientific] за капілярної температури 275 °C, роздільної здатності 150 000 і діапазону мас (m/z) 300-1800).

У винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, де антигензв'язувальний домен указаного еталонного антитіла зв'язується з епітопом на hK2, який має послідовність, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 111, 112, 113, 114 і 115, і де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, конкурує за зв'язування з hK2 з еталонним антитілом, розкритим у цьому документі. У деяких варіантах здійснення еталонне антитіло містить:

a. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 137 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 138; або

b. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163; або

c. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165; або

d. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167; або

e. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або

f. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205; або

g. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 444.

У деяких таких варіантах здійснення еталонне антитіло містить ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 162 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 163.

Конкуренцію за зв'язування досліджуваного антитіла, яке зв'язується із SEQ ID NO: 111, 112, 113, 114 або 115 розчинного hK2 з еталонними антитілами за цим винаходом можна аналізувати in vitro з застосуванням добре відомих способів. Наприклад, зв'язування міченого антитіла до hK2 мембранна проксимальна ділянка hK2 в присутності немміченого еталонного антитіла можна оцінювати методом ІФА, або для демонстрації конкуренції можна застосовувати

аналізи Bioacore або проточну цитометрію. Досліджуване антитіло конкурує за зв'язування з hK2 з еталонним антитілом, якщо досліджуване антитіло інгібує зв'язування еталонного антитіла з hK2 на 85 % або більше, наприклад 90 % або більше або 95 % або більше.

У винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 137 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 137 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205. У конкретному варіанті здійснення виділений білок містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163.

У винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із

SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 63, 65, 66, 68, 70, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 72, 73, 66, 67, 69, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно.
SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно;
SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно;
SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181 відповідно;
SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно; або
SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

В іншому конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 137, 162, 164, 166, 168 або 204 і VL із SEQ ID NO: 138, 163, 165, 167 або 169.

У винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить

VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169; або
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 133, 134, 308, 316, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409. У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 404.

В іншому варіанті здійснення у винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 405.

У винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 404.

У винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 405.

У винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 75 і варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 74. SEQ ID NO: 75, і SEQ ID NO: 74 являє собою амінокислотні послідовності роду VH і VL, які охоплюють варіанти, що демонструють покращену термостабільність у порівнянні з батьківським антитілом hu11B6. Сконструйовані положення, які забезпечують покращену термостабільність, являли собою залишки P41, I49, M70 і A88 у VH (нумерація залишків відповідно до hu11B6_VH із SEQ ID NO: 5) і S80, L82, A88 і Y91 у VL (нумерація залишків відповідно до hu11B6_VL із SEQ ID NO: 2).

SEQ ID NO: 75 (консенсусна послідовність VH)

QVQLQESGPGLVKPSX_1TLSLTCX_2VSGNSITSDYAWNWIRQX_3PGKX_4LEWX_5GYISYSGSTT YNPSLKSRVTX_6SRDTSKNQFSLKLSSVTX_7X_8DTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 74 (консенсусна послідовність VL)

X_1IVLTQSPX_2X_3LX_4X_5SX_6GERATX$_7X_8$CX_9ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPX_{10}LLIYAASNX_{11} ESGX_{12}PX_{13}RFSGSGSGTDFTLTIX_{14}S$X_{15}X_{16}$QX_{17}EDX$_{18}$X$_{19}$VYX$_{20}$CQQTRKVPYTFGX_{21}GTKX_{22}EI K

У винаході пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 139, 159 або 161 і VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 140 або 160, за умови, що антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, не містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 2.

У винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить

VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140; або
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.

У винаході також пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 135, 136, 318, 319, 320, 321, 322 або 323.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою $(scFv)_2$.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою Fv.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою Fab.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою $F(ab')_2$.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою Fd.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен hK2 являє собою dAb.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен hK2 являє собою VHH.

У конкретному варіанті здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою Fab.

scFv, що зв'язує hK2

Будь-який із доменів VH і VL, визначених у цьому документі, які зв'язують hK2, може бути сконструйований у форматі scFv в орієнтації VH-лінкер-VL або VL-лінкер-VH. Будь-який із доменів VH і VL, визначених у цьому документі, також може застосовуватися для створення структур $sc(Fv)_2$, таких як VH-лінкер-VL-лінкер-VL-лінкер-VH, VH-лінкер-VL-лінкер-VH-лінкер-VL.

VH-лінкер-VH-лінкер-VL-лінкер-VL. VL-лінкер-VH-лінкер-VH-лінкер-VL. VL-лінкер-VH-лінкер-VL-лінкер-VH або VL-лінкер-VL-лінкер-VH-лінкер-VH.

Визначені в цьому документі домени VH і VL можна включати у формат scFv, і зв'язування отриманого scFv з hK2 і його термостабільність можна оцінювати з застосуванням відомих способів. Зв'язування можна оцінювати з застосуванням вимірювальних приладів ProteOn XPR36, BIAcore 3000 або KinExA, аналізів ІФА або конкурентного зв'язування, відомих фахівцям у цій галузі. Зв'язування можна оцінювати з застосуванням очищених scFv, або супернатантів Ecoli, або лізованих клітин, які містять експресований scFv. Виміряна афінність досліджуваного scFv до hK2 може змінюватися, якщо її вимірюють у різних умовах (наприклад, щодо осмолярності, рівня pH). Отже, вимірювання афінності й інших параметрів зв'язування (наприклад, K_D, K_{on}, K_{off}) зазвичай проводять за стандартних умов і з застосуванням стандартизованих буферів. Термостабільність можна оцінити шляхом нагрівання досліджуваного scFv за підвищених температур, наприклад за 50 °C, 55 °C або 60 °C протягом певного періоду часу, наприклад 5 хвилин (хв), 10 хв, 15 хв, 20 хв, 25 хв або 30 хв, і шляхом вимірювання зв'язування досліджуваного scFv з hK2. ScFv, які зберігають зіставне зв'язування з hK2 у порівнянні з ненагрітим зразком scFv, називають термостабільними.

У системах рекомбінантної експресії лінкером є пептидний лінкер, і він може включати будь-яку природну амінокислоту. До прикладів амінокислот, які можуть бути включені в лінкер, належать Gly, Ser Pro, Thr, Glu, Lys, Arg, Ile, Leu, His і The. Лінкер повинен мати довжину, достатню для зв'язування VH і VL таким чином, щоб вони утворювали правильну конформацію щодо одна одної, щоб зберігати потрібну активність, наприклад зв'язування з hK2.

Лінкер може мати довжину приблизно 5-50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину приблизно 10-40 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину приблизно 10-35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину приблизно 10-30 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину приблизно 10-25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину приблизно 10-20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину приблизно 15-20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 6 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 7 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 8 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 9 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 10 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 11 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 12 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 13 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 14 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 15 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 16 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 17 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 18 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 19 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 21 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 22 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 23 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 24 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 26 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 27 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 28 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 29 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 30 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 31 амінокислота. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 32 амінокислоти. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 33 амінокислоти. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 34 амінокислоти. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 36 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 37 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 38 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 39 амінокислот. У деяких варіантах здійснення лінкер має довжину 40 амінокислот. До прикладів лінкерів, які можуть застосовуватися, належать багаті гліцином лінкери, лінкери, які містять Gly і Ser, лінкери, які містять Gly і Ala, лінкери, які містять Ala і Ser, й інші гнучкі лінкери.

Інші лінкерні послідовності можуть включати частини шарнірної ділянки імуноглобуліну, CL або CH1, отримані з будь-якого ізотипу важкого або легкого ланцюга імуноглобуліну. Альтернативно, як лінкери можуть застосовуватися різноманітні небілкові полімери, включно з поліетиленгліколем (ПЕГ), поліпропіленгліколем, поліоксиалкіленами або сополімерами поліетиленгліколю й поліпропіленгліколю. Приклади лінкерів, які можуть застосовуватися,

наведено в таблиці 1. Інші лінкери описані, наприклад, у міжнародній [патентній публікації № WO2019/060695].

У деяких варіантах здійснення scFv містить (з N- до C-кінця) VH, перший лінкер (L1) і VL (VH-L1-VL).

У деяких варіантах здійснення scFv містить (з N- до C-кінця) VL, L1 і VH (VL-L1-VH).

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 76.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 77.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 78.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 79.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 80.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 81.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 82.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 83.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 84.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 85.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 86.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 87.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 88.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 89.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 90.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 91.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 92.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 93.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 94.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 95.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 96.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 97.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 98.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 99.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 100.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 101.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 102.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 103.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 104.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 105.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 106.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 107

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 108.

Таблиця 1

Назва лінкера	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO:
Лінкер 1	GGSEGKSSGSGSESKSTGGS	7
Лінкер 2	GGGSGGGS	76
Лінкер 3	GGGSGGGSGGGS	77
Лінкер 4	GGGSGGGSGGGSGGGS	78
Лінкер 5	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGS	79
Лінкер 6	GGGGSGGGGSGGGGS	80
Лінкер 7	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	81
Лінкер 8	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	82
Лінкер 9	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	83
Лінкер 10	IRPRAIGGSKPRVA	84
Лінкер 11	GKGGSGKGGSGKGGS	85
Лінкер 12	GGKGSGGKGSGGKGS	86
Лінкер 13	GGGKSGGGKSGGGKS	87
Лінкер 14	GKGKSGKGKSGKGKS	88
Лінкер 15	GGGKSGGKGSGKGGS	89
Лінкер 16	GKPGSGKPGSGKPGS	90
Лінкер 17	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	91

Таблиця 1

Назва лінкера	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO:
Лінкер 18	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	92
Лінкер 19	STAGDTHLGGEDFD	93
Лінкер 20	GEGGSGEGGSGEGGS	94
Лінкер 21	GGEGSGGEGSGGEGS	95
Лінкер 22	GEGESGEGESGEGES	96
Лінкер 23	GGGESGGEGSGEGGS	97
Лінкер 24	GEGESGEGESGEGESGEGES	98
Лінкер 25	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	99
Лінкер 26	PRGASKSGSASQTGSAPGS	100
Лінкер 27	GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	101
Лінкер 28	GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	102
Лінкер 29	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	103
Лінкер 30	GSGS	104
Лінкер 31	APAPAPAPAP	105
Лінкер 32	APAPAPAPAPAPAPAPAP	106
Лінкер 33	AEAAAKEAAAKEAAAAKEAAAAKEAAAAKAAA	107
Лінкер 34	GTEGKSSGSGSESKST	108

У конкретних варіантах здійснення L1 містить або являє собою амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7.

У деяких варіантах здійснення scFv містить ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 137 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 138; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205; або HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 139 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із

SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 63, 65, 66, 68, 70, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 72, 73, 66, 67, 69, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно.
SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно;
SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно;
SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181 відповідно;
SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно; або
SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 182, 470 і 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181, відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 68, 70 і 71 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 72, 73, 66, 67, 69 і 71 відповідно.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 137, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 138.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 164, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 165.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 166, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 167.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 168, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 169.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 204, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85

%, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 159, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 161, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 139, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 159, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 133, 134, 308, 316, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 133, 134, 308, 316, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 404.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 405.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 75 і VL із SEQ ID NO: 74.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 4, 5 або 6 і VL із SEQ ID NO: 1, 2 або 3.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 139, 159 або 161 і VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 140 або 160, за умови, що антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, не містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення scFv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 8.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 9.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 10.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 11.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 12.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 13.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 14.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 15.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 16.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 17.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 18.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 19.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 20.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 21.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 22.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 23.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 135.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 136.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 318.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 319.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 320.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 321.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 322.
У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 323.

Інші антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2

Будь-який із визначених у цьому документі доменів VH і VL, які зв'язують hK2, також можна сконструювати у форматі Fab, $F(ab')_2$, Fd або Fv, і їх зв'язування з hK2 і термостабільність можна оцінювати за допомогою аналізів, описаних у цьому документі.

У деяких варіантах здійснення Fab містить

ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 137 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 138; або

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163;

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165;

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167;

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205.

У конкретному варіанті здійснення Fab містить HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із

SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 63, 65, 66, 68, 70, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 72, 73, 66, 67, 69, 71 відповідно;
SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно;
SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно;
SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181 відповідно;
SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно; або
SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У конкретному варіанті здійснення Fab містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно або із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 75 і VL із SEQ ID NO: 74.
У конкретному варіанті здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 137, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 138.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 164, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 165.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 166, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 167.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 168, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 169.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 204, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 139, 159 або 161 і VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 140 або 160 за умови, що Fab не містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення Fab містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.

VH і VL Fab, які містять антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, можуть бути сконструйовані у форматах Fab-Fc HC (VH-CH1-шарнір-CH2-CH3) і Fab-Fc LC (VL-CL) відповідно. У певних варіантах здійснення Fab-Fc HC містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 354. У конкретному варіанті здійснення Fab-Fc HC містить амінокислотну послідовність, яка ідентична SEQ ID NO: 354

У деяких варіантах здійснення Fab-Fc HC містить C-кінцевий лізиновий залишок (наприклад, K477). У деяких варіантах здійснення Fab-Fc HC містить амінокислотну послідовність, яка має C-кінцевий лізиновий залишок, і послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 361. У конкретному варіанті здійснення Fab-Fc HC містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 361.

У деяких варіантах здійснення Fab-Fc HC містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 221. У конкретному варіанті здійснення Fab-Fc LC містить амінокислотну послідовність, яка ідентична SEQ ID NO: 221

Як показано у прикладах, конкретний придатний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, для включення в мультиспецифічну конструкцію містить Fab-Fc HC, що має амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 354, і Fab-Fc HC, що має амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 221.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить

ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 137 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 138; або

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163;

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165;

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167;

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або

HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із

SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно;
SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно;
SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно;

SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181 відповідно;
SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно; або
SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 75 і VL із SEQ ID NO: 74.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 139, 159 або 161 і VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 140 або 160 за умови, що Fab не містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140.
У деяких варіантах здійснення $F(ab')_2$ містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.
У деяких варіантах здійснення Fv містить
ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 137 і ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 і LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 138; або
HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163;
HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165;
HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167;
HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169; або
HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204 і LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із
SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно;
SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно;
SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181 відповідно;
SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно; або
SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180, 181 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно.
У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fv містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 75 і VL із SEQ ID NO: 74.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 4, 5 або 6 і VL із SEQ ID NO: 1, 2 або 3.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 139, 159 або 161 і VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 140 або 160 за умови, що Fab не містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення Fv містить VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення Fd містить VH із SEQ ID NO: 75.

У деяких варіантах здійснення Fd містить VH із SEQ ID NO: 4.

У деяких варіантах здійснення Fd містить VH із SEQ ID NO: 5.

У деяких варіантах здійснення Fd містить VH із SEQ ID NO: 6.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC із SEQ ID NO: 210 і LC із SEQ ID NO: 221.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC із SEQ ID NO: 211 і LC із SEQ ID NO: 222.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC із SEQ ID NO: 212 і LC із SEQ ID NO: 223.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC із SEQ ID NO: 213 і LC із SEQ ID NO: 224.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC із SEQ ID NO: 219 і LC із SEQ ID NO: 220.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID

NO: 354, і LC, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 221.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 354 і LC із SEQ ID NO: 221.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC із SEQ ID NO: 354, і LC, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 221.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 354, і LC, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 221.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC, яка щонайменше на 99 % ідентична SEQ ID NO: 354, і LC, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 221.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC, яка щонайменше на 99 % ідентична SEQ ID NO: 354, і LC, яка щонайменше на 99 % ідентична SEQ ID NO: 221.

У деяких варіантах здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 354, і LC, яка щонайменше на 99 % ідентична SEQ ID NO: 221.

У конкретному варіанті здійснення виділене антитіло до hK2 або його антигензв'язувальний фрагмент містить HC із SEQ ID NO: 354 і LC із SEQ ID NO: 221

Гомологічні антигензв'язувальні домени й антигензв'язувальні домени з консервативними заміщеннями

Варіанти антигензв'язувальних доменів, які зв'язують hK2, охоплюються цим винаходом. Наприклад, варіанти можуть містити 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 або 29 амінокислотних заміщень в антигензв'язувальному домені, який зв'язує hK2, за умови, що вони зберігають або мають покращені функціональні властивості порівняно з батьківськими антигензв'язувальними доменами. У деяких варіантах здійснення ідентичність послідовності може становити приблизно 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % щодо антигензв'язувальних доменів, які зв'язують hK2, за цим винаходом. У деяких варіантах здійснення варіація перебуває в каркасних ділянках. У деяких варіантах здійснення варіації створюють шляхом консервативних заміщень.

Наприклад, антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, можуть містити заміщення в положеннях залишків D16, A23, P41, G45, I49, M70, і A88, і V89 у VH (нумерація залишків відповідно до hu11B6_VH із SEQ ID NO: 5), і D1, D9, S10, A12, V13, L15, I21, N22, K24, K49, R58, V62, D64, S80, L82, Q83, A84, V87, A88, Y91, Q104 і L108 у VL (нумерація залишків відповідно до hu11B6_VL із SEQ ID NO: 2). Консервативні заміщення можуть бути створені в будь-яких зазначених положеннях, і отримані варіанти антигензв'язувальних доменів, які зв'язують hK2, досліджені щодо бажаних характеристик із застосуванням описаних у цьому документі аналізів.

У деяких варіантах здійснення виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH і VL, які щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентичні, відповідно, VH і VL антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, який розкритий у цьому документі.

Також запропоновано антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, які містять VH і VL, які щонайменше на 80 % ідентичні

VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;

VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169; або
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 85 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 90 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 91 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 91 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 92 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 93 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 94 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 94 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 95 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 96 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 97 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 98 %. У деяких варіантах здійснення ідентичність становить 99 %.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 137, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 138.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 164 і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 165.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 166, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 167.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 166, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 444.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 168, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 169.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 204, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 85 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 90 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 91 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 92 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 93 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 94 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 96 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 97 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 98 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 85 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 90 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 91 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 92 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 93 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 94 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 96 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 97 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 98 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163

Відсоток ідентичності між двома послідовностями залежить від кількості ідентичних положень, загальних для послідовностей (тобто % ідентичності = кількість ідентичних положень / загальна кількість положень × 100), з урахуванням кількості гепів і довжини кожного гепу, який потрібно ввести для оптимального вирівнювання двох послідовностей.

Відсоток ідентичності між двома амінокислотними послідовностями можна визначити за допомогою алгоритму [E. Meyers і W. Miller (Comput Appl Biosci 4:11-17 (1988)], який убудовано в програму ALIGN (версія 2.0), з застосуванням таблиці ваги залишків PAM120, штрафу за подовження гепу 12 і штрафу за геп 4. Крім того, відсоток ідентичності між двома амінокислотними послідовностями або послідовностями нуклеїнової кислоти можна визначити за допомогою алгоритму [Needleman і Wunsch (J Mol Biol 48:444–453 (1970)], убудованого в програму GAP у пакеті програмного забезпечення GCG (доступний за інтернет-адресою http_//_www_gcg_com), з застосуванням або матриці Blossum 62, або матриці PAM250 і вагою гепу 16, 14, 12, 10, 8, 6, або 4 і вагою довжини 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

У деяких варіантах здійснення варіанти антигензв'язувальних доменів, які зв'язують hK2, містять одне або два консервативних заміщення в будь-якій із ділянок CDR, зберігаючи при цьому бажані функціональні властивості батьківських антигензв'язувальних фрагментів, які зв'язують hK2.

Термін «консервативні модифікації» стосується модифікацій амінокислот, які не мають значущого впливу або які не змінюють характеристики зв'язування антитіла, яке містить амінокислотні модифікації. Консервативні модифікації включають амінокислотні заміщення, додавання й делеції. Консервативні амінокислотні заміщення являють собою такі заміщення, у яких амінокислота замінюється амінокислотним залишком зі схожим бічним ланцюгом. Родини амінокислотних залишків, які мають подібні бічні ланцюги, є добре визначеними й включають амінокислоти з кислотними бічними ланцюгами (наприклад, аспарагінову кислоту, глутамінову

кислоту), основними бічними ланцюгами (наприклад, лізин, аргінін, гістидин), неполярними бічними ланцюгами (наприклад, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, пролін, фенілаланін, метіонін), незарядженими полярними бічними ланцюгами (наприклад, гліцин, аспарагін, глутамін, цистеїн, серин, треонін, тирозин, триптофан), ароматичними бічними ланцюгами (наприклад, фенілаланін, триптофан, гістидин, тирозин), аліфатичними бічними ланцюгами (наприклад, гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, серин, треонін), амідними (наприклад, аспарагін, глутамін), бета-розгалуженими бічними ланцюгами (наприклад, треонін, валін, ізолейцин) і сірковмісними бічними ланцюгами (цистеїн, метіонін). Крім того, будь-який нативний залишок у поліпептиді також можна замістити аланіном, як описано вище для аланінсканувального мутагенезу [MacLennan et al., (1988) Acta Physiol Scand Suppl 643:55-67; Sasaki et al., (1988) Adv Biophys 35:1-24]. Амінокислотні заміщення в антитілах за цим винаходом можуть бути виконані відомими способами, наприклад шляхом ПЛР-мутагенезу [патент США № 4,683,195]. Альтернативно, можна отримувати бібліотеки різновидів, наприклад із застосуванням випадкових (NNK) або невипадкових кодонів, наприклад DVK-кодонів, які кодують 11 амінокислот (Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp). Характеристики отриманих варіантів можна визначати з застосуванням аналізів, описаних у цьому документі.

Способи створення антигензв'язувального фрагмента, який зв'язує hK2

Запропоновані у винаході антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, можуть бути створені з застосуванням різних технологій. Наприклад, для виявлення пар VH/VL, які зв'язують hK2, можна застосовувати гібридомний спосіб Келера й Мільштейна. У гібридомному способі мишу або іншу тварину-хазяїна, як-от хом'яка, щура або курку, імунізують за допомогою hK2 людини й/або яванської макаки з подальшим злиттям клітин селезінки імунізованих тварин із мієломними клітинами з застосуванням стандартних способів отримання гібридомних клітин. Можна проводити скринінг колоній, що утворюються з поодиноких іморталізованих гібридомних клітин, щодо продукування антитіл, які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, що мають бажані властивості, як-от специфічність зв'язування, перехресну реактивність або її відсутність, афінність до антигена й будь-яку бажану функціональність.

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, утворені імунізацією тварин, які не є людиною, можна гуманізувати. Приклади методик гуманізації, зокрема відбір акцепторних каркасів людини, включають пересадку CDR [патент США № 5,225,539], пересадку залишків, що визначають специфічність (SDR) [патент США № 6,818,749], технологію зміни поверхні [Padlan, (1991) Mol Immunol 28:489–499], зміну поверхні SDR [патентна публікація США № 2010/0261620], адаптацію до каркаса людського походження [патент США № 8,748,356] або супергуманізацію [патент США № 7,709,226]. У цих способах CDR або підмножину залишків CDR вихідних антитіл переносять на каркаси людського походження, які можуть бути вибрані на основі їхньої загальної гомології з вихідними каркасами, ґрунтуючись на подібності довжини CDR, або ідентичності канонічної структури, або їхньої комбінації.

Гуманізовані антигензв'язувальні домени можна додатково оптимізувати для покращення їхньої селективності або афінності до бажаного антигена шляхом включення змінених залишків підтримки каркаса для збереження афінності зв'язування (зворотні мутації) за допомогою методик, описаних у міжнародних патентних публікаціях [№ WO1090/007861 і WO1992/22653], або шляхом введення варіації в будь-які із CDR, наприклад для покращення афінності антигензв'язувального домену.

Трансгенних тварин, таких як миші, щури, кури, які несуть у своєму геномі локуси імуноглобулінів (Ig) людини, можна застосовувати для отримання антигензв'язувальних фрагментів, які зв'язують hK2, і це описано, наприклад, у [патенті США № 6,150,584, міжнародній патентній публікації № WO1999/45962, міжнародній патентній публікації № WO2002/066630, WO2002/43478, WO2002/043478 і WO1990/04036]. Ендогенні локуси імуноглобулінів у таких тварин можна зруйнувати або видалити, і в геном тварини можна вставити щонайменше один повний або частковий локус імуноглобуліну людини за допомогою гомологічних або негомологічних рекомбінацій із застосуванням трансхромосом або з застосуванням мінігенів. Для отримання людських антитіл, спрямованих проти вибраного антигена, з застосуванням методик, описаних вище, можна залучати такі компанії, як Regeneron [http://_www_regeneron_com], Harbour Antibodies [http://_www_harbourantibodies_com], Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) [http://_www_omtinc_net], KyMab [http://_www_kymab_com], Trianni [http://_www.trianni_com] і Ablexis [http://_www_ablexis_com]. У деяких варіантах здійснення мишей Ablexis і щурів OmniRats імунізували розчинним повнорозмірним білком KLK2 (білок калікреїн-2 6-His людини) (SEQ ID NO: 454).

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, можна вибирати з бібліотеки фагового дисплея, де фаг сконструйовано для експресії людських імуноглобулінів або їхніх ділянок, як-от

Fab, одноланцюгових антитіл (scFv) або неспарених або спарених варіабельних ділянок антитіл. Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, можна виділяти, наприклад, з бібліотеки фагового дисплея, що експресує варіабельні ділянки важкого й легкого ланцюгів антитіла як гібридні білки з білком оболонки pIX бактеріофага, як [описано в Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385–96 і міжнародній патентній публікації № WO09/085462]. Можна проводити скринінг бібліотек щодо зв'язування фага з hK2 людини й/або яванської макаки, і отримані позитивні клони можна додатково характеризувати, виділяти Fab із лізатів клонів і перетворювати на scFv або інші конфігурації антигензв'язувальних фрагментів.

Підготовку імуногенних антигенів і експресування й отримання антигензв'язувальних доменів за цим винаходом можна виконувати з застосуванням будь-якої придатної методики, як-от отримання рекомбінантного білка. Імуногенні антигени можна вводити тварині у формі очищеного білка або сумішей білків, включно з цілими клітинами або екстрактами клітин або тканин, або антиген можна отримувати de novo в організмі тварини з нуклеїнових кислот, що кодують указаний антиген або його ділянку.

Кон'югація з функціональними групами, які продовжують період напіввиведення

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом можуть бути кон'юговані з функціональною групою, яка продовжує період напіввиведення. Прикладами функціональних груп, які продовжують період напіввиведення, є альбумін, варіації альбуміну, альбумінзв'язувальні білки й/або домени, трансферин і його фрагменти й аналоги, імуноглобулін (Ig) або його фрагменти, як-от ділянки Fc. Відомі амінокислотні послідовності вищезгаданих функціональних груп, які продовжують період напіввиведення. Ig або його фрагменти включають усі ізотипи, тобто IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA і IgE.

Додаткові функціональні групи, які продовжують період напіввиведення, які можуть бути кон'юговані з антигензв'язувальними доменами, які зв'язують hK2, за цим винаходом, для отримання бажаних властивостей включають молекули поліетиленгліколю (ПЕГ), наприклад ПЕГ 5000 або ПЕГ 20 000, жирні кислоти й естери жирних кислот з різною довжиною ланцюга, наприклад лаурат, міристат, стеарат, арахідат, бегенат, олеат, арахідонат, октандіонову кислоту, тетрадекандіонову кислоту, октадекандіонову кислоту, докозандіонову кислоту тощо, полілізин, октан, вуглеводи (декстран, целюлозу, оліго- або полісахариди). Ці функціональні групи можуть являти собою безпосередні злиття з антигензв'язувальними доменами, які зв'язують hK2, за цим винаходом і можуть бути створені за допомогою стандартних методик клонування й експресії. Альтернативно, для приєднання функціональних груп до отриманих рекомбінантним способом антигензв'язувальних доменів, які зв'язують hK2, за цим винаходом можуть бути застосовані відомі способи хімічного зв'язування.

Пегільна функціональна група може бути, наприклад, кон'югована з антигензв'язувальним доменом, який зв'язує hK2, за цим винаходом шляхом включення цистеїнового залишку до C-кінця антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, за цим винаходом або вбудовування цистеїнів у положеннях залишків, спрямованих у протилежний від зв'язувального сайту hK2 бік, і приєднання пегільної групи до цистеїну з застосуванням добре відомих способів.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний фрагмент, який зв'язує hK2, кон'югований із функціональною групою, яка продовжує період напіввиведення.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою імуноглобулін (Ig), фрагмент Ig, константну ділянку Ig, фрагмент константної ділянки Ig, ділянку Fc, трансферин, альбумін, альбумінзв'язувальний домен або поліетиленгліколь. У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою константну ділянку Ig.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою Ig.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою фрагмент Ig.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою константну ділянку Ig.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою фрагмент константної ділянки Ig.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою ділянку Fc.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою альбумін.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою альбумінзв'язувальний домен.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою трансферин.

У деяких варіантах здійснення функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою поліетиленгліколь.

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, кон'юговані з функціональною групою, яка продовжує період напіввиведення, можна оцінювати на предмет їхніх фармакокінетичних властивостей, застосовуючи відомі моделі in vivo.

Кон'югація з константними ділянками імуноглобуліну (Ig) або фрагментами константних ділянок Ig

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом можуть бути кон'юговані з константною ділянкою Ig або фрагментом константної ділянки Ig для надання антитілоподібних властивостей, включно з ефекторними функціями Fc, зв'язуванням C1q, комплементзалежною цитотоксичністю (КЗЦ), зв'язуванням Fc-рецептора, антитілозалежною клітинноопосередкованою цитотоксичністю (АЗКЦ), фагоцитозом або зниженням експресії рецепторів клітинної поверхні (наприклад, рецептора B-клітин; BCR). Константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig також функціонує як функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, як відзначалося вище. Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом можуть бути вбудовані у звичайні повнорозмірні антитіла за допомогою стандартних способів. Повнорозмірні антитіла, які містять антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, можуть бути додатково сконструйовані, як описано в цьому документі.

Константна ділянка важкого ланцюга імуноглобуліну, яка складається із субдоменів CH1, шарніра, CH2 і CH3. Домен CH1 охоплює залишки A118–V215, домен CH2 - залишки A231-K340, і домен CH3 - залишки G341–K447 на важкому ланцюзі (нумерація залишків згідно з індексом EU). У деяких випадках G341 вважають залишком домену CH2. Як правило, шарніром вважають послідовність, яка включає E216 і закінчується на P230 людського IgG1. Ділянка Fc Ig містить щонайменше домени CH2 і CH3 константної ділянки Ig і таким чином містить щонайменше ділянку від приблизно A231 до K447 константної ділянки важкого ланцюга Ig.

У винаході також пропонується антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою імуноглобуліну (Ig) або з фрагментом константної ділянки Ig.

У деяких варіантах здійснення константна ділянка Ig являє собою константну ділянку важкого ланцюга

У деяких варіантах здійснення константна ділянка Ig являє собою константну ділянку легкого ланцюга.

У деяких варіантах здійснення фрагмент константної ділянки Ig містить ділянку Fc.

У деяких варіантах здійснення фрагмент константної ділянки Ig містить домен CH2.

У деяких варіантах здійснення фрагмент константної ділянки Ig містить ділянку CH3.

У деяких варіантах здійснення фрагмент константної ділянки Ig містить домен CH2 і домен CH3.

У деяких варіантах здійснення фрагмент константної ділянки Ig містить щонайменше частину шарніра, домен CH2 і домен CH3. Термін «частина шарніра» стосується одного або кількох амінокислотних залишків шарніра Ig.

У деяких варіантах здійснення фрагмент константної ділянки Ig містить шарнір, домен CH2 і домен CH3.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із N-кінцем константної ділянки Ig або з фрагментом константної ділянки Ig.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із C-кінцем константної ділянки Ig або з фрагментом константної ділянки Ig.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig через другий лінкер (L2).

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 або 108.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 76.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 77.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 78.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 79.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 80.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 81.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 82.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 83.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 84.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 85.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 86.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 87.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 88.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 89.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 90.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 91.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 92.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 93.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 94.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 95.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 96.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 97.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 98.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 99.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 100.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 101.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 102.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 103.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 104.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 105.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 106.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 107.
У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 108.

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом, кон'юговані з константною ділянкою Ig або фрагментом константної ділянки Ig, можна оцінювати на предмет їхньої функціональності з застосуванням кількох відомих аналізів. Зв'язування з hK2 можна оцінювати з застосуванням способів, описаних у цьому документі. Змінені властивості, які надаються константним доменом Ig або фрагментом константної ділянки Ig, таким як ділянка Fc, можна аналізувати в аналізах зв'язування Fc-рецепторів із застосуванням розчинних форм рецепторів, таких як рецептори FcγRI, FcγRII, FcγRIII або FcRn, або з застосуванням клітинних аналізів, вимірюючи, наприклад, АЗКЦ, КЗЦ або АЗКФ.

АЗКЦ можна оцінювати з застосуванням аналізу in vitro з застосуванням клітин, які експресують hK2, як клітин-мішеней, і NK-клітин як ефекторних клітин. Цитоліз можна виявити за вивільненням із лізованих клітин мітки (наприклад, радіоактивних субстратів, флуоресцентних барвників або природних внутрішньоклітинних білків). В аналізі, наведеному як приклад, клітини-мішені застосовують у співвідношенні 1 клітина-мішень на 4 ефекторні клітини. Клітини-мішені попередньо мітять BATDA й об'єднують з ефекторними клітинами й досліджуваним антитілом. Зразки інкубують протягом 2 годин і вимірюють лізис клітин шляхом вимірювання вивільненого BATDA в супернатанті. Дані нормалізують до максимальної цитотоксичності з застосуванням 0,67 % тритону X-100 (Sigma Aldrich), і мінімальний контроль визначають за відсутності будь-якого антитіла за спонтанним вивільненням BATDA з клітин-мішеней.

АЗКФ можна оцінювати з застосуванням макрофагів, які походять від моноцитів, як ефекторних клітин і будь-яких клітин, які експресують hK2, як клітин-мішеней, які сконструйовані так, що експресують GFP або іншу мічену молекулу. В аналізі, що наводиться як приклад, співвідношення ефекторні клітини : клітини-мішені може становити, наприклад, 4:1. Ефекторні клітини можна інкубувати з клітинами-мішенями протягом 4 годин з антитілом за цим винаходом або без нього. Після інкубації клітини можна відокремлювати з застосуванням акутази. Макрофаги можуть бути ідентифіковані з застосуванням антитіл до CD11b і CD14, зв'язаних із флуоресцентною міткою, і відсоток фагоцитозу можна визначати на основі % флуоресценції GFP у макрофагах $CD11^+CD14^+$ з застосуванням стандартних способів.

КЗЦ клітин можна вимірювати, наприклад, шляхом висівання клітин Дауді в кількості 1×10^5 клітин/лунку (50 мкл/лунку) у середовище RPMI-B (RPMI з додаванням 1 % бичачого сироваткового альбуміну (BSA)), додавання до лунок 50 мкл досліджуваного білка в кінцевій концентрації 0–100 мкг/мл, інкубування реакційної суміші протягом 15 хв за кімнатної температури, додавання до лунок 11 мкл змішаної людської сироватки й інкубування реакційної суміші протягом 45 хв за температури 37 °C. Відсоткову частку (%) лізованих клітин можна

визначити як % клітин, забарвлених йодидом пропідію, в аналізі сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS) з застосуванням стандартних способів.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою важкого ланцюга IgG1 або з фрагментом константної ділянки важкого ланцюга IgG1. У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою важкого ланцюга IgG1 або з фрагментом константної ділянки важкого ланцюга IgG1 (що, наприклад, містить шарнір-CH2-CH3), який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 110. У деяких варіантах здійснення винаходу константна ділянка важкого ланцюга IgG1 містить мутацію сайленсингу Fc (L234A_L235A_D265S) і мутації T350V_T366L_K392L_T394W, призначені для стимулювання селективної гетеродимеризації. У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою важкого ланцюга IgG1 або з фрагментом константної ділянки важкого ланцюга IgG1, яка має амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 110.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою важкого ланцюга IgG1 (наприклад, CH1-шарнір-CH2-CH3), яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 378. У конкретному варіанті здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою важкого ланцюга IgG1 або з фрагментом константної ділянки важкого ланцюга IgG1, яка містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 378.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою легкого ланцюга IgG1, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 309. У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою легкого ланцюга IgG1, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 447. У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою легкого ланцюга IgG1, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309 або 447. У конкретному варіанті здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою легкого ланцюга IgG1, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою важкого ланцюга IgG1, яка містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 378, і антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою легкого ланцюга IgG1, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309, і де виділений білок додатково містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261, і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309, і де виділений білок додатково містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261, і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 331, і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309, і де виділений білок додатково містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 331, і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

Білки, які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом, можуть бути вбудовані в моноспецифічні або мультиспецифічні білки різних конструкцій із застосуванням стандартних способів.

У винаході також запропоновано моноспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом.

У деяких варіантах здійснення моноспецифічний білок являє собою антитіло.

У винаході також запропоновано мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом.

У деяких варіантах здійснення мультиспецифічний білок є біспецифічним.

У деяких варіантах здійснення мультиспецифічний білок є триспецифічним.

У деяких варіантах здійснення мультиспецифічний білок є тетраспецифічним.

У деяких варіантах здійснення мультиспецифічний білок є моновалентним для зв'язування з hK2.

У деяких варіантах здійснення мультиспецифічний білок є бівалентним для зв'язування з hK2.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3).

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген являє собою антиген Т-клітини.

У деяких варіантах здійснення антиген Т-клітини являє собою антиген Т-клітини $CD8^+$.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген являє собою антиген NK-клітини.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген являє собою CD3, CD3-епсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 або NKG2C.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген являє собою CD3ε.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У деяких варіантах здійснення білок антитіла до hK2/CD3 є біспецифічним.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і/або другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містять scFv, а $(scFv)_2$, Fv, Fab, $F(ab')_2$, Fd, dAb або VHH.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і/або другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містять Fab.

У конкретних варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить Fab.

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить Fab.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і/або другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містять $F(ab')_2$.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить $F(ab')_2$.

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить $F(ab')_2$.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і/або другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містять VHH.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VHH.

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VHH.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і/або другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містять Fv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить Fv.

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить Fv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і/або другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містять Fd.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить Fd.

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить Fd.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і/або другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містять scFv.

У конкретному варіанті здійснення мультиспецифічний білок є біспецифічним, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить Fab, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), містить scFv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує, містить scFv.

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить Fab.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить Fab, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить Fab'.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить Fab', і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить Fv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить dAb, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить dAb.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить Fd, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv, і другий антигензв'язувальний домен, VHH.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VHH, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить Fv, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить Fd.

У деяких варіантах здійснення scFv містить, з N- до C-кінця, VH, перший лінкер (L1) і VL (VH-L1-VL) або VL, L1 і VH (VL-L1-VH).

У деяких варіантах здійснення L1 містить приблизно 5–50 амінокислот.

У деяких варіантах здійснення L1 містить приблизно 5–40 амінокислот.

У деяких варіантах здійснення L1 містить приблизно 10–30 амінокислот.

У деяких варіантах здійснення L1 містить приблизно 10–20 амінокислот.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 або 108.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 76.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 77.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 78.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 79.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 80.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 81.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 82.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 83.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 84.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 85.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 86.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 87.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 88.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 89.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 90.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 91.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 92.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 93.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 94.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 95.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 96.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 97.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 98.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 99.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 100.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 101.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 102.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 103.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 104.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 105.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 106.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 107.

У деяких варіантах здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 108.

У конкретному варіанті здійснення L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 63, 72, 141, 147, 170, 176, 188, 194, 196, 198, 200, 206 або 216, HCDR2 із SEQ ID NO: 64, 65, 73, 142, 148, 171, 177, 188, 189, 195, 197, 199, 201, 207 або 217, HCDR3 із SEQ ID NO: 66, 143, 172, 178, 184, 190, 208 або 218, LCDR1 із SEQ ID NO: 67, 68, 144,

173, 179, 182, 185 або 191, LCDR2 із SEQ ID NO: 69, 70, 145, 174, 180, 186, 192 або 470 і LCDR3 із SEQ ID NO: 71, 146, 175, 181, 187, 193 або 209.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із

SEQ ID NO: 63, 65, 66, 68, 70 і 71 відповідно;
SEQ ID NO: 63, 64, 66, 67, 69 і 71 відповідно;
SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно;
SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно;
SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470 і 209 відповідно;
SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 72, 73, 66, 68, 70 і 71 відповідно;
SEQ ID NO: 72, 73, 66, 67, 69 і 71 відповідно;
SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 190 і 181 відповідно;
SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно; або
SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно або із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, який необов'язково являє собою CD3, CD3 епсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 або NKG2C, наприклад CD3.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, який необов'язково являє собою CD3, CD3 епсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 або NKG2C, наприклад CD3.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 75 і VL із SEQ ID NO: 74.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 75 і VL із SEQ ID NO: 74.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, який необов'язково являє собою CD3, CD3 епсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 або NKG2C, наприклад CD3.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, який необов'язково являє собою CD3, CD3 епсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 або NKG2C, наприклад CD3.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, який необов'язково являє собою CD3, CD3 епсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 або NKG2C, наприклад CD3.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, який необов'язково являє собою CD3, CD3 епсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 або NKG2C, наприклад CD3.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 139, 159 або 161 і VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 140 або 160 за умови, що Fab не містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 4, 5 або 6 і VL із SEQ ID NO: 1, 2 або 3 за умови, що перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, не містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить:

VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1;

VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140; або
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: : 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 8.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 9.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 10.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 11.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 12.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 13.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 14.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 15.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 16.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 17.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 18.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 19.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 20.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 21.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 22.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 23.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 133.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 134.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 135.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 136.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 308.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 316.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 318.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 319.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 320.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 321.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 322.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 323.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 324.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 325.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 404.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 405.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 406.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 407.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 408.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 409.

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності з SEQ ID NO: 404,

У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності з SEQ ID NO: 405.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 404 або 405. У винаході також пропонується другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцит, містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 248 і варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 157. SEQ ID NO: 248 і SEQ ID NO: 157 представляють амінокислотні послідовності роду VH і VL батьківського антитіла CD3B815.

Консенсусна послідовність VL (SEQ ID NO: 157)

$DIQX_1TQSPX_2X_3LSX_4SX_5GX_6RVX_7X_8X_9CRARQSIGTAIHWYQQKX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}PX_{14}LLIX_{15}YASESI$
$SGX_{16}PSRFSGSGSGTDFTLTIX_{17}SX_{18}QX_{19}EDX_{20}AX_{21}YYCQQSX_{22}SWPYTFGX_{23}GTKLEIK$

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить:

HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 260; або

HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить:

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 249; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 250; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 252; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 253; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 254.

У деяких варіантах здійснення другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше

на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 248, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 251.

У конкретному варіанті здійснення другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить

HCDR1 із SEQ ID NO: 116, HCDR2 із SEQ ID NO: 117, HCDR3 із SEQ ID NO: 118, LCDR1 із SEQ ID NO: 119, LCDR2 із SEQ ID NO: 120 і LCDR3 із SEQ ID NO: 121; або

VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У конкретному варіанті здійснення другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 251.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 251.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

У конкретному варіанті здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 251.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 275, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який

зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно; або

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 275, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує

лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 444, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251; або

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140, і

другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 444, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3. У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із першою константною ділянкою імуноглобуліну (Ig) або фрагментом першої константної ділянки Ig, і/або другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, кон'югований із другою константною ділянкою імуноглобуліну (Ig) або фрагментом другої константної ділянки Ig.

У деяких варіантах здійснення фрагмент першої константної ділянки Ig і/або фрагмент другої константної ділянки Ig містить ділянку Fc.

У деяких варіантах здійснення фрагмент першої константної ділянки Ig і/або фрагмент другої константної ділянки Ig містить домен CH2.

У деяких варіантах здійснення фрагмент першої константної ділянки Ig і/або фрагмент другої константної ділянки Ig містить домен CH3.

У деяких варіантах здійснення фрагмент першої константної ділянки Ig і/або фрагмент другої константної ділянки Ig містить домен CH2 і домен CH3.

У деяких варіантах здійснення фрагмент першої константної ділянки Ig і/або фрагмент другої константної ділянки Ig містить щонайменше частину шарніра, домен CH2 і домен CH3.

У деяких варіантах здійснення фрагмент константної ділянки Ig містить шарнір, домен CH2 і домен CH3.

У деяких варіантах здійснення мультиспецифічний білок додатково містить другий лінкер (L2) між першим антигензв'язувальним доменом, який зв'язує hK2, і першою константною ділянкою Ig або фрагментом першої константної ділянки Ig і другим антигензв'язувальним доменом, який зв'язує лімфоцитарний антиген, і другою константною ділянкою Ig або фрагментом другої константної ділянки Ig.

У деяких варіантах здійснення L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 або 108.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig являє собою ізотип IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig являє собою ізотип IgG1.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig являє собою ізотип IgG2.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig являє собою ізотип IgG3.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig являє собою ізотип IgG4.

У конкретному варіанті здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig являє собою ізотип IgG1.

Перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig можуть бути додатково сконструйовані, як описано в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig має щонайменше одну мутацію, яка приводить до зниженого зв'язування мультиспецифічного білка з FcγR.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна мутація, яка приводить до зниженого зв'язування мультиспецифічного білка з FcγR, вибрана з групи, що складається з F234A/L235A, L234A/L235A, L234A/L235A/D265S, V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S, F234A/L235A, S228P/F234A/ L235A, N297A, V234A/G237A, K214T/E233P/ L234V/L235A/делетованої G236/A327G/P331A/D365E/L358M, H268Q/V309L/A330S/P331S, S267E/L328F, L234F/L235E/D265A, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S і S228P/F234A/L235A/делетованої G236/G237A/P238S, де нумерація залишків відповідає індексу EU. У конкретному варіанті здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і/або друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig містять такі мутації: L234A_L235A_D265S.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig має щонайменше одну мутацію, яка приводить до посиленого зв'язування мультиспецифічного білка з рецептором FcγR (FcγR).

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна мутація, яка приводить до посиленого зв'язування мультиспецифічного білка з FcγR, вибрана з групи, що складається з S239D/I332E, S298A/E333A/K334A, F243L/R292P/Y300L, F243L/R292P/Y300L/P396L, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L і G236A/S239D/I332E, де нумерація залишків відповідає індексу EU.

У деяких варіантах здійснення FcγR являє собою FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB або FcγRIII або будь-яку їхню комбінацію.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig має щонайменше одну мутацію, яка модулює період напіввиведення мультиспецифічного білка.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна мутація, яка модулює період напіввиведення мультиспецифічного білка, вибрана з групи, що складається з H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A і H435R, де нумерація залишків відповідає індексу EU.

У деяких варіантах здійснення мультиспецифічний білок містить щонайменше одну мутацію в домені CH3 першої константної ділянки Ig або в домені CH3 фрагмента першої константної ділянки Ig і/або щонайменше одну мутацію в домені CH3 другої константної ділянки Ig або в домені CH3 фрагмента другої константної ділянки Ig.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна мутація в домені CH3 першої константної ділянки Ig або в домені CH3 фрагмента першої константної ділянки Ig і/або щонайменше одна мутація в домені CH3 другої константної ділянки Ig або в домені CH3 фрагмента другої константної ділянки Ig вибрана з групи, що складається з T350V, L351Y, F405A, Y407V, T366Y, T366W, F405W, T394W, T394S, Y407T, Y407A, T366S/L368A/Y407V, L351Y/F405A/Y407V, T366I/K392M/T394W, F405A/Y407V, T366L/K392M/T394W, L351Y/Y407A, T366A/K409F, L351Y/Y407A, T366V/K409F, T366A/K409F, T350V/L351Y/F405A/Y407V і T350V/T366L/K392L/T394W, де нумерація залишків відповідає індексу EU. У конкретному варіанті здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig містить мутації T350V_T366L_K392L_T394W і/або друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig містить мутації T350V_L351Y_F405A_Y407V.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig містять мутації

L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V у першій константній ділянці Ig і L235A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W у другій константній ділянці Ig; або

L235A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W у першій константній ділянці Ig і L235A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V у другій константній ділянці Ig.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка Ig або фрагмент першої константної ділянки Ig і друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig містять мутації

L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V у першій константній ділянці Ig і L234A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W у другій константній ділянці Ig; або

L234A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W у першій константній ділянці Ig і L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V у другій константній ділянці Ig.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 378.

У конкретному варіанті здійснення перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378.

У деяких варіантах здійснення перша константна ділянка легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення перша константна ділянка легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У деяких варіантах здійснення друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення друга константна ділянка Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення перша константна ділянка важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378, перша константна ділянка легкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309, і друга константна ділянка Ig містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309, і де виділений білок додатково містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен,

який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261, і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309, і де виділений білок додатково містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261, і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 331, і другу константну ділянку Ig або фрагмент

другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

У конкретному варіанті здійснення виділений білок, розкритий у цьому документі, містить перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і (i) першу константну ділянку важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 378; і (ii) першу константну ділянку легкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 309, і де виділений білок додатково містить другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 331, і другу константну ділянку Ig або фрагмент другої константної ділянки Ig, яка містить амінокислотну послідовність, ідентичну SEQ ID NO: 109.

Отримання мультиспецифічних білків, які містять антигензв'язувальні фрагменти, які зв'язують hK2

Антигензв'язувальні фрагменти, які зв'язують hK2, за цим винаходом можуть бути сконструйовані у формі мультиспецифічних антитіл, які також включені в обсяг цього винаходу.

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, можуть бути сконструйовані у формі повнорозмірних мультиспецифічних антитіл, які отримують із застосуванням обміну Fab-плечем, у яких заміщення вводять у два моноспецифічні бівалентні антитіла в домені CH3 константної ділянки Ig, які сприяють обміну Fab-плечем in vitro. У способах конструюють два моноспецифічні двовалентні антитіла так, щоб вони мали певні заміщення в домені CH3, які сприяють стабільності гетеродимера; антитіла інкубують разом у відновних умовах, достатніх для забезпечення ізомеризації дисульфідних зв'язків у залишках цистеїну в шарнірній ділянці; таким чином створюють біспецифічне антитіло шляхом обміну Fab-плечем. Умови інкубації оптимально можуть бути відновлені до невідновних. Прикладами відновлювальних агентів, що можуть застосовуватися, є 2-меркаптоетиламін (2-MEA), дитіотреїтол (DTT), дитіоеритритол (DTE), глутатіон, трис(2-карбоксиетил)фосфін (TCEP), L-цистеїн і бета-меркаптоетанол, переважно відновлювальний агент вибирають із групи, що складається з: 2-меркаптоетиламіну, дитіотреїтолу й трис(2-карбоксиетил)фосфіну. Наприклад, можна застосовувати інкубування протягом щонайменше 90 хв за температури щонайменше 20 °C в присутності щонайменше 25 мМ 2-MEA або в присутності щонайменше 0,5 мМ дитіотреїтолу за pH у діапазоні 5–8, наприклад за pH 7,0 або за pH 7,4.

Мутації CH3, які можуть бути застосовані, включають такі технології, як мутації Knob-in-Hole («виступ у западину») (Genentech), електростатично узгоджені мутації [Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed], домен Strand Exchange Engineered Domain body (SEEDbody) (EMD Serono), мутації Duobody® (Genmab) й інші асиметричні мутації (наприклад, Zymeworks).

Мутації «виступ у западину» розкриті, наприклад, у [WO 1996/027011] і включають мутації на межі розділення ділянки CH3, де амінокислота з малим бічним ланцюгом (западина) вводиться в першу ділянку CH3, і амінокислота з великим бічним ланцюгом (виступ) вводиться в другу ділянку CH3, що приводить до переважної взаємодії між першою ділянкою CH3 і другою ділянкою CH3. Як приклад мутацій ділянки CH3, що утворюють «виступ у западину», можна навести T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S і T366W/T366S_L368A_Y407V.

Формуванню гетеродимерів важких ланцюгів може сприяти застосування електростатичних взаємодій шляхом заміщення позитивно заряджених залишків на першій ділянці CH3 і негативно заряджених залишків на другій ділянці CH3, як описано в [US2010/0015133, US2009/0182127, US2010/028637 або US2011/0123532].

Іншими асиметричними мутаціями, які можуть бути застосовані для сприяння гетеродимеризації важких ланцюгів, є L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F або T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W, що розкриті в US2012/0149876 або US2013/0195849 (Zymeworks).

Мутації SEEDbody включають заміщення відібраних залишків IgG залишками IgA для сприяння гетеродимеризації важких ланцюгів, що описано в [US20070287170].

Іншими прикладами мутацій, які можуть бути застосовані, є R409D_K370E/D399K_E357K, S354C_T366W/Y349C_ T366S_L368A_Y407V, Y349C_T366W/S354C_T366S_L368A_Y407V, T366K/L351D, L351K/Y349E, L351K/Y349D, L351K/L368E, L351Y_Y407A/T366A_K409F,

L351Y_Y407A/T366V_K409F, K392D/D399K, K392D/ E356K, K253E_D282K_K322D/D239K_E240K_K292D, K392D_K409D/D356K_D399K, що описано в [WO2007/147901, WO 2011/143545, WO2013157954, WO2013096291 і US2018/0118849].

Мутації Duobody® (Genmab) розкриті, наприклад, у [US9150663 і US2014/0303356], і включають мутації F405L/K409R, дикий тип/F405L_R409K, T350I_K370T_F405L/K409R, K370W/K409R, D399AFGHILMNRSTVWY/K409R, T366ADEFGHILMQVY/K409R, L368ADEGHNRSTVQ/K409AGRH, D399FHKRQ/K409AGRH, F405IKLSTVW/K409AGRH і Y407LWQ/K409AGRH.

Додаткові біспецифічні або мультиспецифічні структури, у які можуть бути включені антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, включають імуноглобуліни з подвійним варіабельним доменом (DVD) (міжнародна патентна публікація [№ WO2009/134776]; DVD - це повнорозмірні антитіла, які містять важкий ланцюг зі структурою VH1-лінкер-VH2-CH і легкий ланцюг зі структурою VL1-лінкер-VL2-CL; лінкер не є обов'язковим), структури, які включають різноманітні домени димеризації для поєднання двох плечей антитіла з відмінною специфічністю, такі як «лейцинова застібка» або колагенові домени димеризації [міжнародна патентна публікація № WO2012/022811, патент США № 5,932,448; патент США № 6833441], два або більше доменних антитіл (dAb), кон'югованих разом, діатіла, антитіла, що містять лише важкі ланцюги, такі як антитіла верблюдових і модифіковані антитіла верблюдових, (DT)-Ig з подвійним націлюванням (GSK/Domantis), антитіло «два в одному» (Genentech), зшиті Mab (Karmanos Cancer Center), mAb2 (F-Star) і CovX-body (CovX/Pfizer), IgG-подібні біспецифічні (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) і BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) і TvAb (Roche), злиті ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), антитіло за технологією перенацілювання на основі подвійної афінності (Fc-DART) (MacroGenics) і Dual(ScFv)$_2$-Fab [National Research Center for Antibody Medicine-China], Bis-Fab або з подвійною дією (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), бівалентні біспецифічні антитіла (Biotecnol) і Fab-Fv (UCB-Celltech). Антитіла на основі scFv, діатіл і доменні антитіла включають, серед іншого, біспецифічний активатор Т-клітин (BiTE) (Micromet), тандемне діатіло (Tandab) (Affimed), антитіло за технологією перенацілювання на основі подвійної афінності (DART) (MacroGenics), одноланцюгове діатіло (Academic), TCR-подібні антитіла (AIT, ReceptorLogics), злиття ScFv і сироваткового альбуміну людини (Merrimack) і COMBODY (Epigen Biotech), нанотіла подвійного націлювання (Ablynx), доменні антитіла подвійного націлювання тільки з важким ланцюгом.

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом можуть бути вбудовані в мультиспецифічні білки, які містять три поліпептидні ланцюги. У таких конструкціях щонайменше один антигензв'язувальний домен перебуває у формі scFv. Приклади конструкцій включають (у яких «1» указує на перший антигензв'язувальний домен, «2» вказує на другий антигензв'язувальний домен, і «3» вказує на третій антигензв'язувальний домен:

Конструкція 1: Ланцюг A) scFv1- CH2-CH3; Ланцюг B) VL2-CL; Ланцюг C) VH2-CH1-шарнір-CH2-CH3

Конструкція 2: Ланцюг A) scFv1- шарнір- CH2-CH3; Ланцюг B) VL2-CL; Ланцюг C) VH2-CH1-шарнір-CH2-CH3

Конструкція 3: Ланцюг A) scFv1- CH1-шарнір- CH2-CH3; Ланцюг B) VL2-CL; Ланцюг C) VH2-CH1-шарнір-CH2-CH3

Конструкція 4: Ланцюг A) CH2-CH3-scFv1; Ланцюг B) VL2-CL; Ланцюг C) VH2-CH1-шарнір-CH2-CH3

У конструкції 1–4 можна включати конструювання CH3, як-от мутації L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F або T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W, як описано в [US2012/0149876 або US2013/0195849 (Zymeworks)].

У конкретному варіанті конструкція являє собою: Ланцюг A) scFv-шарнір-CH2-CH3; Ланцюг B) VL2-CL; Ланцюг C) VH2-CH1-шарнір-CH2-CH3.

У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 63, 72, 141, 147, 170, 176, 188, 194, 196, 198, 200, 206 або 216, HCDR2 із SEQ ID NO: 64, 65, 73, 142, 148, 171, 177, 188, 189, 195, 197, 199, 201, 207 або 217, HCDR3 із SEQ ID NO: 66, 143, 172, 178, 184, 190, 208 або 218, LCDR1 із SEQ ID NO: 67, 68, 144, 173, 179, 182, 185 або 191 LCDR2 із SEQ ID NO: 69, 70, 145, 174, 180, 186, 192 або 470 і LCDR3 із SEQ ID NO: 71, 146, 175, 181, 187, 193 або 209.

У певному варіанті здійснення лімфоцитарний антиген - це CD3. У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із

SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно;
SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно;
SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470 і 209 відповідно;
SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно;
SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно;
SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 190 і 181 відповідно;
SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно;
SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192 і 193 відповідно; або
SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген - це CD3. У конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно або із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить

VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169; або
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген - це CD3.

У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 75 і VL із SEQ ID NO: 74.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген - це CD3. У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL із SEQ ID NO: 163.

У конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує

лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

У конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 137, 139, 159 або 161 і VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 140 або 160 за умови, що антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, не містить VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 2.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген - це CD3.

У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить:

VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140; або
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген - це CD3.

У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.

У деяких варіантах здійснення лімфоцитарний антиген - це CD3.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує

hK2, містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 404 або 405.

У конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген (наприклад, CD3), де перший антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 404 або 405.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255 або 116, HCDR2 із SEQ ID NO: 256 або 117, HCDR3 із SEQ ID NO: 257 або 118, LCDR1 із SEQ ID NO: 258 або 119 LCDR2 із SEQ ID NO: 259 або 120 і LCDR3 із SEQ ID NO: 260, 261 або 121.

У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 157.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить:

HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 260; або

HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить:

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 249;
VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 250;
VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;
VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 252;
VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 253; або
VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 254.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 248, і VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 251.

У конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 251.

У певному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить

HCDR1 із SEQ ID NO: 116, HCDR2 із SEQ ID NO: 117, HCDR3 із SEQ ID NO: 118, LCDR1 із SEQ ID NO: 119, LCDR2 із SEQ ID NO: 120 і LCDR3 із SEQ ID NO: 121; або

VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, де другий антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

У деяких варіантах здійснення другий зв'язувальний домен виділеного мультиспецифічного білка, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336 або 337.

У конкретному варіанті здійснення другий зв'язувальний домен виділеного мультиспецифічного білка, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності з SEQ ID NO: 331.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 275, 258, 259 і 260 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 136, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 351, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 136, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 351, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 260 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 134, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 352, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 134, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 352, HC2 із SEQ ID NO: 259 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 260 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 325, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 353, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 260 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 260 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 444, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 355 LC1 із SEQ ID NO: 445 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 260 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 356, LC1 із SEQ ID NO: 222 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 325, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 353, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 316, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 357, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 260 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 316, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 151; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 357, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 260 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 275, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно;

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно; або

де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 275, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить

HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 136, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 136, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 134, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 134, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 325, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 444, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 325, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 316, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 316, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 151; або

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 136, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 136, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 134, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 134, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 325, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 444, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 325, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 316, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 316, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248, і VL із SEQ ID NO: 151.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений білок містить:

HC1 із SEQ ID NO: 351, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267;
HC1 із SEQ ID NO: 351, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272;
HC1 із SEQ ID NO: 352, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267;
HC1 із SEQ ID NO: 352, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272;
HC1 із SEQ ID NO: 353, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267;
HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360;
HC1 із SEQ ID NO: 355 LC1 із SEQ ID NO: 223 і HC2 із SEQ ID NO: 360;
HC1 із SEQ ID NO: 356, LC1 із SEQ ID NO: 222 і HC2 із SEQ ID NO: 360;
HC1 із SEQ ID NO: 353, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272;
HC1 із SEQ ID NO: 357, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272;
HC1 із SEQ ID NO: 357, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267; або
HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений білок містить HC1 із SEQ ID NO: 351, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 351, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 352, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 352, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 353, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 355 LC1 із SEQ ID NO: 223 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 356, LC1 із SEQ ID NO: 222 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 353, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 357, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 357, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У винаході також пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок являє собою білок антитіла до hK2/CD3.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує CD3, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, який зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить лізин (наприклад, K477) на C-кінці обох доменів Fc (тобто доменів HC1 і HC2). Додатковий лізин може посилювати експресію конструкції. Відповідно, у конкретному варіанті здійснення виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує CD3, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно;

перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, який зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331; і/або

виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 80 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 80 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 85 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 85 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 85 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 90 % ідентична VH із

SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 90 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 90 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 95 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 99 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 95 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 99 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 95 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує CD3, містить scFv, яка щонайменше на 99 % ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 95 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 95 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, який зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 99 % ідентична VH із SEQ ID NO: 162, і VL, яка щонайменше на 99 % ідентична VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, який зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, який зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1, яка щонайменше на 80 % ідентична HC1 із SEQ ID NO: 354, і LC1, яка щонайменше на 80 % ідентична LC1 із SEQ ID NO: 221, і HC2, яка щонайменше на 80 % ідентична HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1, яка щонайменше на 85 % ідентична HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1, яка щонайменше на 85 % ідентична LC1 із SEQ ID NO: 221, і HC2, яка щонайменше на 85 % ідентична HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1, яка щонайменше на 90 % ідентична HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1, яка щонайменше на 90 % ідентична LC1 із SEQ ID NO: 221, і HC2, яка щонайменше на 90 % ідентична HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1, яка щонайменше на 95 % ідентична HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1, яка щонайменше на 95 % ідентична LC1 із SEQ ID NO: 221, і HC2, яка щонайменше на 95 % ідентична HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1, яка щонайменше на 99 % ідентична HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1, яка щонайменше на 99 % ідентична LC1 із SEQ ID NO: 221, і HC2, яка щонайменше на 99 % ідентична HC2 із SEQ ID NO: 360.

У деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить лізин (наприклад, K477) на C-кінці обох доменів Fc (тобто доменів HC1 і HC2). Відповідно, у деяких варіантах здійснення виділений мультиспецифічний білок містить HC1, яка містить C-кінцевий лізин і щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична HC1 із SEQ ID NO: 361, і HC2, яка містить C-кінцевий лізин і щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 % або щонайменше на 99 %) ідентична HC2 із SEQ ID NO: 362.

У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де антигензв'язувальний домен, який зв'язується з hK2, зв'язується з hK2 у трьох або більше залишках в межах епітопів, які мають послідовності із SEQ ID NO: 111, і SEQ ID NO: 112. У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де антигензв'язувальний домен, який зв'язується із CD3, зв'язується із CD3 у трьох або більше залишках в межах епітопів, які мають послідовності із SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 448 і SEQ ID NO: 449.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділений мультиспецифічний білок, який містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де антигензв'язувальний домен, який зв'язується з hK2, зв'язується з hK2 у межах епітопів, які мають послідовності із SEQ ID NO: 111 і SEQ ID NO: 112, і де антигензв'язувальний домен, який зв'язується із CD3, зв'язується із CD3 в межах епітопів, які мають послідовності із SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 448 і SEQ ID NO: 449.

Ізотипи, алотипи й конструювання Fc

Константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig, наприклад ділянка Fc, присутні в білках за цим винаходом, можуть мати будь-який алотип або ізотип.

У деяких варіантах здійснення константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig - це ізотип IgG1.

У деяких варіантах здійснення константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig є ізотипом IgG2.

У деяких варіантах здійснення константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig є ізотипом IgG3.

У деяких варіантах здійснення константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig є ізотипом IgG4.

Константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig може бути будь-якого алотипу. Очікується, що алотип не впливає на властивості константної ділянки Ig, такі як зв'язувальні або Fc-опосередковані ефекторні функції. Імуногенність терапевтичних білків, які містять константні ділянки Ig або їхні фрагменти, пов'язана з підвищеним ризиком реакцій на інфузію і зниженою тривалістю терапевтичної відповіді [Baert et al., (2003) N Engl J Med 348:602-08]. Ступінь індукування терапевтичними білками, які містять константні ділянки Ig їхніх фрагментів, імунної відповіді в хазяїна може частково визначатися алотипом константної ділянки Ig [Stickler et al., (2011) Genes and Immunity 12:213-21]. Алотип константної ділянки Ig пов'язаний із варіаціями амінокислотної послідовності в специфічних положеннях у послідовностях константних ділянок антитіла. У таблиці 2 показано вибрані алотипи IgG1, IgG2 і IgG4.

Таблиця 2

Алотип	Амінокислотний залишок у положенні відмінності (нумерація залишків: індекс EU)							
	IgG2		IgG4		IgG1			
	189	282	309	422	214	356	358	431
G2m(n)	T	M						
G2m(n-)	P	V						
G2m(n)/(n-)	T	V						
nG4m(a)			L	R				
G1m(17)					K	E	M	A
G1m(17,1)					K	D	L	A
G1m(3)					R	E	M	A

У конкретному варіанті здійснення алотип константної ділянки Ig - це huIgG1_G1m(17).

С-кінцевий лізин (CTL) можна видалити з константної ділянки Ig з застосуванням ендогенних карбоксипептидаз, що циркулюють у кровотоці [Cai et al., (2011) Biotechnol Bioeng 108:404–412]. Під час виробництва можна контролювати видалення CTL до рівня, меншого ніж максимальний, шляхом контролювання концентрації позаклітинного Zn^{2+}, етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) або ЕДТА - Fe^{3+}, як описано в патентній [публікації США № US20140273092]. Вміст CTL у білках можна вимірювати з застосуванням відомих способів.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний фрагмент, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig, має вміст С-кінцевого лізину від приблизно 10 % до приблизно 90 %. У деяких варіантах здійснення вміст С-кінцевого лізину становить від приблизно 20 % до приблизно 80 %. У деяких варіантах здійснення вміст С-кінцевого лізину становить від приблизно 40 % до приблизно 70 %. У деяких варіантах здійснення вміст С-кінцевого лізину становить від приблизно 55 % до приблизно 70 %. У деяких варіантах здійснення вміст С-кінцевого лізину становить приблизно 60 %.

Мутації ділянки Fc можуть бути створені в антигензв'язувальних доменах, які зв'язують hK2, кон'югованих із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, щоб модулювати їхні ефекторні функції, такі як АЗКЦ, АЗКФ, і/або АЗКФ, і/або фармакокінетичні властивості. Це може бути досягнуто шляхом введення мутації (-ій) до Fc, які модулюють зв'язування мутованого Fc з активувальними FcγR (FcγRI, FcγRIIa, FcγRIII), інгібувальним FcγRIIb і/або з FcRn.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або фрагментом константної ділянки Ig, містить щонайменше одну мутацію в константній ділянці Ig або у фрагменті константної ділянки Ig.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна мутація міститься в ділянці Fc.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить щонайменше оду, дві, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, одинадцять, дванадцять, тринадцять, чотирнадцять або п'ятнадцять мутацій у ділянці Fc.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить щонайменше одну мутацію в ділянці Fc, яка модулює зв'язування антитіла з FcRn.

Положення Fc, які можна піддавати мутації для модуляції періоду напіввиведення (наприклад, зв'язування з FcRn), включають положення 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 і 435. Прикладами мутацій, які можна створювати окремо або в комбінації, є мутації T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A і H435R. Прикладами окремих або комбінованих мутацій, які можна створювати для подовження періоду напіввиведення, є мутації M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A і T307A/E380A/N434A. Прикладами окремих або комбінованих мутацій, які можна створювати для зменшення періоду напіввиведення, є мутації H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A і H435R.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить мутацію M252Y/S254T/T256E.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить щонайменше одну мутацію в ділянці Fc, яка зменшує зв'язування білка з рецептором, що активує Fcγ (FcγR), і/або

зменшує ефекторні функції Fc, такі як зв'язування C1q, комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ), антитілозалежну клітинноопосередковану цитотоксичність (АЗКЦ) або фагоцитоз (АЗКФ).

Положення Fc, які можна піддавати мутації для послаблення зв'язування білка з активувальним FcγR і, отже, для зменшення ефекторної функції, включають положення 214, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 267, 268, 270, 295, 297, 309, 327, 328, 329, 330, 331 і 365. Прикладами мутацій, які можна створювати окремо або в комбінації, є мутації K214T, E233P, L234V, L234A, делеції G236, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, A330S і P331S в IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. Прикладами комбінованих мутацій, які приводять до утворення білків зі зменшеною АЗКЦ, є мутації L234A/L235A на IgG1, L234A/L235A/D265S на IgG1, V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S на IgG2, F234A/L235A на IgG4, S228P/F234A/ L235A на IgG4, N297A на всіх ізотипах Ig, V234A/G237A на IgG2, K214T/E233P/ L234V/L235A/G236-видалено/A327G/P331A/D365E/L358M на IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S на IgG2, S267E/L328F на IgG1, L234F/L235E/D265A на IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S на IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S на IgG4 і S228P/F234A/L235A/G236-видалено/G237A/P238S на IgG4. Можна також застосовувати гібридні домени Fc IgG2/4, наприклад Fc із залишками 117–260 з IgG2 й залишками 261-447 з IgG4.

Прикладом мутації, що приводить до отримання білків зі зниженою КЗЦ, є мутація K322A.

Можна створювати добре відому мутацію S228P в IgG4 для підвищення стабільності IgG4.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить щонайменше одну мутацію, вибрану з групи, що складається з K214T, E233P, L234V, L234A, делеції G236, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, K322, A330S і P331S.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить мутацію L234A/L235A/D265S. У конкретному варіанті здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою IgG1 або з фрагментом константної ділянки IgG1, містить мутації L234A_L235A_D265S.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить мутацію L234A/L235A.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить щонайменше одну мутацію в ділянці Fc, яка посилює зв'язування білка з рецептором Fcγ (FcγR) і/або посилює ефекторні функції Fc, як-от зв'язування C1q, комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ), антитілозалежну клітинноопосередковану цитотоксичність (АЗКЦ) і/або фагоцитоз (АЗКФ).

Положення Fc, які можна піддавати мутації для збільшення зв'язування білка з активувальним FcγR і/або для посилення ефекторних функцій Fc, включають положення 236, 239, 243, 256,290,292, 298, 300, 305, 312, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396 або 430 (нумерація залишків відповідає індексу EU). Прикладами мутацій, які можна створювати окремо або в комбінаціях, є G236A, S239D, F243L, T256A, K290A, R292P, S298A, Y300L, V305L, K326A, A330K, I332E, E333A, K334A, A339T і P396L. Прикладами комбінованих мутацій, які приводять до отримання білків із підвищеними АЗКЦ або АЗКФ, є S239D/I332E, S298A/E333A/K334A, F243L/R292P/Y300L, F243L/R292P/Y300L/P396L, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L і G236A/S239D/I332E.

Положення Fc, які можна піддавати мутації для посилення КЗЦ, включають положення 267, 268, 324, 326, 333, 345 і 430. Прикладами мутацій, які можна створювати окремо або в комбінаціях, є S267E, F1268F, S324T, K326A, K326W, E333A, E345K, E345Q, E345R, E345Y, E430S, E430F і E430T. Прикладами комбінованих мутацій, які приводять до отримання білків із підвищеними КЗЦ, є K326A/E333A, K326W/E333A, H268F/S324T, S267E/H268F, S267E/S324T і S267E/H268F/S324T.

Конкретні мутації, описані в цьому документі, є мутаціями порівняно з амінокислотними послідовностями IgG1, IgG2 і IgG4 дикого типу із SEQ ID NO: 130, 131 і 132 відповідно.

SEQ ID NO: 130, IgG1 дикого типу

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 131; IgG2 дикого типу
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 132; IgG4 дикого типу
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

Зв'язування антитіла з FcγR або FcRn можна оцінювати на клітинах, створених із можливістю експресії кожного рецептора, з застосуванням проточної цитометрії. У прикладі аналізу зв'язування до 96-лункового планшета висівають по 2×10^5 клітин на лунку й фіксують у BSA-вмісному буфері для фарбування [BD Biosciences, м. Сан-Хосе, США] протягом 30 хв за 4 °C. Клітини інкубують із досліджуваним антитілом на льоду протягом 1,5 години за 4 °C. Після двократного промивання BSA-вмісним буфером для фарбування клітини інкубують із міченим R-фікоеритрином (R-PE) вторинним антитілом до IgG людини (Jackson Immunoresearch Laboratories) протягом 45 хв за 4 °C. Клітини промивають двічі в буфері для фарбування й після цього ресуспендують у 150 мкл буфера для фарбування, який містить розбавлений 1:200 барвник DRAQ7 для живих/мертвих клітин [Cell Signaling Technology, м. Данверс, США]. Сигнали PE і DRAQ7 забарвлених клітин виявляють за допомогою проточного цитометра Miltenyi MACSQuant [Miltenyi Biotec, м. Оберн, США] з застосуванням каналу B2 й B4 відповідно. Живі клітини виділяють шляхом виключення DRAQ7, і визначають середні геометричні значення сигналів флуоресценції для щонайменше 10 000 зібраних живих клітин. Для аналізу застосовують програмне забезпечення FlowJo (Tree Star). За даними будуть графік залежності логарифма концентрації антитіла від середнього значення сигналів флуоресценції. Виконують нелінійний регресійний аналіз.

Конструювання гліканів

Здатність антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, кон'югованого з константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, опосередковувати АЗКЦ, можна посилювати шляхом конструювання олігосахаридного компонента константної ділянки Ig або фрагмента константної ділянки Ig. IgG1 або IgG3 людини є N-глікозильованими на Asn297 із більшістю гліканів у добре відомих біантенарних формах G0, G0F, G1, G1F, G2 або G2F. Константну ділянку Ig, яка містить білки, можна отримати з застосуванням несконструйованих клітин яєчника китайського хом'яка, які зазвичай мають вміст фукози гліканів приблизно щонайменше 85 %. Видалення серцевини фукози з олігосахаридів типу біантенарного комплексу, приєднаних до антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, кон'югованого з константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, посилює АЗКЦ білка завдяки покращеному зв'язуванню FcγRIIIa без впливу на зв'язування антигена або активність КЗЦ. Такі білки можна отримати з застосуванням різних способів, описаних як такі, що приводять до успішної експресії імуноглобулінів із відносно високим рівнем дефукозилювання, які несуть Fc-олігосахариди типу біантенарного комплексу, наприклад контролю осмоляльності культури [Konno et al., Cytotechnology 64(:249–65, 2012)], застосування варіанта Lec13 клітинної лінії CHO як клітинної лінії-хазяїна [Shields et al., J Biol Chem 277:26733–26740, 2002], застосування варіанта EB66 клітинної лінії CHO як клітинної лінії-хазяїна [Olivier et al., MAbs;2(4): 405–415, 2010; PMID:20562582], застосування щурячої гібридомної клітинної лінії YB2/0 як клітинної лінії-хазяїна [Shinkawa et al., J Biol Chem 278:3466–3473, 2003], введення малих інтерферувальних РНК, зокрема проти гена 1,6-фукозилтрансферази (FUT8) [Mori et al., Biotechnol Bioeng 88:901–908, 2004], або коекспресії β-1,4-N-ацетилглюкозамінілтрансферази III і α-манозидази II комплексу Гольджі або ефективного інгібітора альфа-манозидази I, кіфунезину [Ferrara et al., J Biol Chem 281:5032-5036, 2006, Ferrara et al., Biotechnol Bioeng 93:851–861, 2006; Xhou et al., Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008].

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, за цим винаходом має

біантенарну гліканову структуру з вмістом фукози від приблизно 1 % до приблизно 15 %, наприклад приблизно 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 % 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % або 1 %. У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, містить гліканову структуру з вмістом фукози приблизно 50 %, 40 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 % або 20 %.

Термін «вміст фукози» означає кількість моносахариду фукози в ланцюзі цукрів на Asn297. Відносна кількість фукози являє собою відсоток фукозовмісних структур, пов'язаних з усіма глікоструктурами. Її можна охарактеризувати й визначити кількісно кількома способами, наприклад: 1) з застосуванням часопролітної матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації (MALDI-TOF) зразка, обробленого N-глікозидазою F (наприклад, комплексних, гібридних і оліго- й високоманозних структур), як [описано в міжнародній патентній публікації № WO2008/077546 2]; 2) шляхом ферментативного вивільнення гліканів Asn297 із подальшою дериватизацією й виявленням/кількісним визначенням за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або надпродуктивної рідинної хроматографії (НПРХ) з флуоресцентною детекцією і/або ВЕРХ-МС (НПРХ-МС); 3) аналізом інтактних білків нативних або ослаблених mAb з обробкою або без обробки гліканів Asn297 ферментом Endo S або іншим ферментом, що розщеплює зв'язок між першим і другим моносахаридами GlcNAc, залишаючи фукозу прикріпленою до першого GlcNAc; 4) розщепленням mAb на складові пептиди за допомогою ферментативного розщеплення (наприклад, трипсином або ендопептидазою Lys-C) і наступним розділенням, виявленням і кількісним визначенням за допомогою ВЕРХ-МС (НПРХ-МС); 5) відокремленням олігосахаридів mAb від білка mAb за допомогою специфічного ферментативного деглікозилювання на Asn 297 із застосуванням PNGази F. Олігосахариди, вивільнені в такий спосіб, можуть бути мічені флуорофором, розділені й ідентифіковані з застосуванням різних комплементарних способів, які забезпечують: визначення точних характеристик гліканових структур за допомогою мас-спектрометрії з матрично-активованою лазерною десорбцією/іонізацією (MALDI) шляхом порівняння експериментальних мас із теоретичними масами, визначення ступеня сіалілування шляхом іонообмінної ВЕРХ (GlycoSep C), розділення й кількісного визначення форм олігосахаридів згідно з критеріями гідрофільності за допомогою нормально-фазової ВЕРХ (GlycoSep N) і розділення й кількісного визначення олігосахаридів способом високоефективного капілярного електрофорезу з лазерно-індукованою флуоресценцією (HPCE-LIF).

Термін «низька фукоза» або «низький вміст фукози» в контексті цього документа стосується антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, кон'югованого з константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig, з вмістом фукози приблизно від 1 % до 15 %.

Термін «нормальна фукоза» або «нормальний вміст фукози» в контексті цього документа стосується антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, кон'югованого з константною ділянкою Ig або з фрагментом константної ділянки Ig з вмістом фукози більше ніж приблизно 50 %, як правило, більше ніж приблизно 80 % або більше ніж 85 %.

Антиідіотипові антитіла

Антиідіотипові антитіла - це антитіла, які специфічно зв'язуються з антигензв'язувальним доменом, який зв'язує hK2, за цим винаходом.

У винаході також пропонується антиідіотипове антитіло, що специфічно зв'язується з антигензв'язувальним доменом, який зв'язує hK2, за цим винаходом.

У винаході також пропонується антиідіотипове антитіло, що специфічно зв'язується з антигензв'язувальним доменом, який зв'язує hK2, що містить

VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169;
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140;

VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140; або
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.

Антиідіотипове (Id) антитіло являє собою антитіло, яке розпізнає антигенні детермінанти (наприклад, паратоп або CDR) антитіла. Id-антитіло може бути блокувальним щодо антигена або неблокувальним. Антиген-блокувальне Id можна застосовувати для виявлення вільного антигензв'язувального домену в зразку (наприклад, антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, за цим винаходом). Неблокувальне Id-антитіло можна застосовувати для виявлення сумарних антитіл (вільного, частково зв'язаного з антигеном або повністю зв'язаного з антигеном) у зразку. Id-антитіло можна отримувати шляхом імунізації тварини антитілом, до якого готували антиідіотипове антитіло.

Антиідіотипове антитіло можна також застосовувати як імуноген для індукування імунної відповіді в іншої тварини з отриманням так званого антитіла до антиідіотипового антитіла. Антитіло до антиідіотипового антитіла може бути епітопно ідентичним вихідному антигензв'язувальному домену, який індукує антиідіотипове антитіло. Таким чином, завдяки застосуванню антитіл до ідіотипових детермінант антигензв'язувального домену можливо ідентифікувати інші клони, які експресують антигензв'язувальні домени з ідентичною специфічністю. Антиідіотипові антитіла можна варіювати (таким чином утворюючи різновиди антиідіотипових антитіл) і/або отримувати їхні похідні за допомогою відповідних методик, як-от описаних в інших місцях у цьому документі.

Імунокон'югати

Антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом, білки, які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, або мультиспецифічні білки, які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2 (які в цьому документі сукупно називаються «hK2-зв'язувальні білки»), можуть бути кон'югованими з гетерологічною молекулою. hK2-зв'язувальний білок також включає химерні антигенні рецептори (CAR), які містять антигензв'язувальні домени, що зв'язують hK2, за цим винаходом.

У деяких варіантах здійснення гетерологічна молекула являє собою мітку, яку можливо виявити, або цитотоксичний агент.

У винаході також пропонується антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із міткою, яку можливо виявити.

У винаході також пропонується білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із міткою, яку можливо виявити.

У винаході також пропонується мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із міткою, яку можливо виявити.

У винаході також пропонується CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із міткою, яку можливо виявити.

У винаході також пропонується антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із цитотоксичним агентом.

У винаході також пропонується білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із цитотоксичним агентом.

У винаході також пропонується мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із цитотоксичним агентом.

У винаході також пропонується CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із цитотоксичним агентом.

hK2-зв'язувальні білки за цим винаходом можна застосовувати для спрямування терапевтичних засобів на клітини, які експресують hK2, наприклад клітини раку передміхурової залози або молочної залози. Альтернативно, клітини, які експресують hK2, можуть бути мішенями hK2-зв'язувального білка за цим винаходом, зв'язаного з терапевтичним засобом, призначеним для модифікації функціонування клітин після інтерналізації.

У деяких варіантах здійснення мітка, яку можливо виявити, також є цитотоксичним агентом.

hK2-зв'язувальні білки за цим винаходом, кон'юговані з міткою, яку можливо виявити, можна застосовувати для оцінки експресії hK2 у різних зразках.

Мітка, яку можливо виявити, включає композиції, які в разі кон'югування з hK2-зв'язувальними білками за цим винаходом роблять останніх такими, які можливо виявити за допомогою спектроскопічних, фотохімічних, біохімічних, імунохімічних або хімічних засобів.

Приклади міток, що можуть бути детектовані, включають радіоактивні ізотопи, магнітні гранули, металеві гранули, колоїдні частинки, флуоресцентні барвники, електронно-щільні реагенти, ферменти (наприклад, які зазвичай застосовуються в ІФА), біотин, дігоксигенін, гаптени, люмінесцентні молекули, хемілюмінесцентні молекули, флуорохроми, флуорофори, агенти флуоресцентного гашення, забарвлені молекули, радіоактивні ізотопи, сцинтиляти, авідин, стрептавідин, білок A, білок G, антитіла або їхні фрагменти, полігістидин, Ni^{2+}, Flag-маркери, myc-маркери, важкі метали, ферменти, лужну фосфатазу, пероксидазу, люциферазу, донори/акцептори електронів, естери акридину й колориметричні субстрати.

Мітка, яку можливо виявити, може спонтанно випромінювати сигнал, наприклад коли мітка, яку можливо виявити, являє собою радіоактивний ізотоп. В інших випадках мітка, яку можливо виявити, випромінює сигнал у результаті стимуляції зовнішнім полем.

Прикладами радіоактивних ізотопів можуть бути γ-випромінювальний, Оже-випромінювальний, β-випромінювальний, альфа-випромінювальний або позитрон-випромінювальний радіоактивний ізотоп. Приклади радіоактивних ізотопів включають ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{19}F, ^{55}Co, ^{57}Co, ^{60}Co, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{72}As, ^{75}Br, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{90}Sr, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ^{115}In, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{226}Ra, ^{225}Ac і ^{227}Ac.

Прикладами атомів металів є метали з атомним номером більше ніж 20, такі як атоми кальцію, атоми скандію, атоми титану, атоми ванадію, атоми хрому, атоми марганцю, атоми заліза, атоми кобальту, атоми нікелю, атоми міді, атоми цинку, атоми галію, атоми германію, атоми миш'яку, атоми селену, атоми брому, атоми криптону, атоми заліза, атоми стронцію, атоми ітрію, атоми цирконію, атоми ніобію, атоми молібдену, атоми технецію, атоми рутенію, атоми родію, атоми паладію, атоми срібла, атоми кадмію, атоми індію, атоми олова, атоми сурми, атоми телуру, атоми йоду, атоми ксенону, атоми цезію, атоми барію, атоми лантану, атоми гафнію, атоми танталу, атоми вольфраму, атоми ренію, атоми осмію, атоми іридію, атоми платини, атоми золота, атоми ртуті, атоми талію, атоми свинцю, атоми вісмуту, атоми францію, атоми радію, атоми актинію, атоми церію, атоми празеодиму, атоми неодиму, атоми прометію, атоми самарію, атоми європію, атоми гадолінію, атоми тербію, атоми диспрозію, атоми гольмію, атоми ербію, атоми тулію, атоми ітербію, атоми лютецію, атоми торію, атоми протактинію, атоми урану, атоми нептунію, атоми плутонію, атоми америцію, атоми кюрію, атоми берклію, атоми каліфорнію, атоми ейнштейнію, атоми фермію, атоми менделевію, атоми нобелію або атоми лоуренсію.

У деяких варіантах здійснення атоми металів можуть являти собою лужноземельні метали з атомним номером, що перевищує двадцять.

У деяких варіантах здійснення атоми металів можуть бути лантанідами.

У деяких варіантах здійснення атоми металів можуть бути актинідами.

У деяких варіантах здійснення атоми металів можуть бути перехідними металами.

У деяких варіантах здійснення атоми металів можуть бути постперехідними металами.

У деяких варіантах здійснення атоми металів можуть бути атомами золота, атомами вісмуту, атомами танталу й атомами гадолінію.

У деяких варіантах здійснення атоми металів можуть являти собою метали з атомним номером від 53 (тобто йод) до 83 (тобто вісмут).

У деяких варіантах здійснення атоми металу можуть бути атомами, придатними для магнітно-резонансної томографії.

Атоми металів можуть бути іонами металів у формі станів окиснення +1, +2 або +3, таких як Ba^{2+}, Bi^{3+}, Cs^{+}, Ca^{2+}, Cr^{2+}, Cr^{3+}, Cr^{6+}, Co^{2+}, Co^{3+}, Cu^{+}, Cu^{2+}, Cu^{3+}, Ga^{3+}, Gd^{3+}, Au^{+}, Au^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+},

F^{3+}, Pb^{2+}, Mn^{2+}, Mn^{3+}, Mn^{4+}, Mn^{7+}, Hg^{2+}, Ni^{2+}, Ni^{3+}, Ag^{+}, Sr^{2+}, Sn^{2+}, Sn^{4+} і Zn^{2+}. Атоми металів можуть містити оксид металу, такий як оксид заліза, оксид марганцю або оксид гадолінію.

Відповідні барвники включають будь-які доступні на ринку барвники, як-от, наприклад, 5(6)-карбоксифлуоресцеїн, малеімід IRDye 680RD або IRDye 800CW, поліпіридилові барвники рутенію тощо.

Відповідними флуорофорами є ізотіоціанат флуоресцеїну (FITC), тіосемікарбазид флуоресцеїну, родамін, техаський червоний, CyDye (наприклад, Cy3, Cy5, Cy5.5), Alexa Fluor (наприклад, Alexa488, Alexa555, Alexa594; Alexa647), флуоресцентний барвник ближньої інфрачервоної ділянки спектра (NIR) (700–900 нм) і карбоціаніновий і аміностериловий барвники.

Антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із міткою, яку можливо виявити, можна застосовувати як агент для візуалізації.

Білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із міткою, яку можливо виявити, можна застосовувати як агент для візуалізації.

Мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із міткою, яку можливо виявити, можна застосовувати як агент для візуалізації.

CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, кон'югований із міткою, яку можливо виявити, можна застосовувати як агент для візуалізації.

У деяких варіантах здійснення цитотоксичний агент являє собою хіміотерапевтичний агент, лікарський засіб, агент, що інгібує ріст, токсин (наприклад, ферментативно активний токсин бактеріального, грибкового, рослинного або тваринного походження або його фрагменти) або радіоактивний ізотоп (тобто радіокон'югат).

У деяких варіантах здійснення цитотоксичний агент являє собою дауноміцин, доксорубіцин, метотрексат, віндезин, бактеріальні токсини, такі як дифтерійний токсин, рицин, гелданаміцін, майтансіноїди або каліхеаміцин. Цитотоксичний агент може спричинювати відповідні цитотоксичні й цитостатичні ефекти за допомогою механізмів, що включають зв'язування тубуліну, зв'язування ДНК або інгібування топоізомерази.

У деяких варіантах здійснення цитотоксичний агент є ферментативно активним токсином, таким як дифтерійний ланцюг А, активні фрагменти дифтерійного токсину, що не зв'язуються, ланцюг А екзотоксину (з Pseudomonas aeruginosa), ланцюг А рицину, ланцюг А абрину, ланцюг А модексину, альфа-сарцин, білки Aleurites fordii, білки діантину, білки Phytolaca americana (PAPI, PAPII і PAP-S), інгібітор із Momordica charantia, курцин, кротин, інгібітор із Sapaonaria officinalis, гелонін, мітогелін, рестриктоцин, феноміцин, еноміцин і трикотецени.

У деяких варіантах здійснення цитотоксичний агент являє собою радіонуклід, як-от ^{212}Bi, ^{131}I, ^{131}In, ^{90}Y і ^{186}Re.

У деяких варіантах здійснення цитотоксичний агент являє собою доластатини або пептидні аналоги й похідні долостатину, ауристатин або монометилауристатин фенілаланін. Приклади молекул описані в патенті США № 5,635,483 і 5,780,588. Було показано, що доластатини й ауристатини впливають на динаміку мікротрубочок, гідроліз ГТФ і ядерний і клітинний поділ [Woyke et al. (2001) Antimicrob Agents and Chemother. 45(12):3580–3584], а також мають протипухлинну й протигрибкову активність. Лікарська функціональна група доластатину або ауристатину може бути приєднана до антитіла за цим винаходом через N(аміно)-кінець або C(карбоксильний)-кінець пептидної лікарської функціональної групи [WO 02/088172] або через будь-який цистеїн, убудований в антитіло.

hK2-зв'язувальні білки за цим винаходом можна кон'югувати з міткою, яку можливо виявити, з застосуванням відомих способів.

У деяких варіантах здійснення мітка, яку можливо виявити, утворює комплекс із хелатувальним агентом.

У деяких варіантах здійснення мітку, яку можливо виявити, кон'югують із hK2-зв'язувальними білками за цим винаходом за допомогою лінкера.

Мітку, яку можливо виявити, або цитотоксичну функціональну групу можна зв'язувати прямо або опосередковано з hK2-зв'язувальними білками за цим винаходом із застосуванням відомих способів. Відповідні лінкери відомі в цій галузі й включають, наприклад, простетичні групи, нефенольні лінкери (похідні N-сукцимідилбензоатів; додекаборат), хелатувальні функціональні групи як макроциклічних, так і ациклічних хелаторів, таких як похідні 1,4,7,10-тетраазациклододекана-1,4,7,10,тетраоцтової кислоти (DOTA), похідні діетилентриамінпентаоцтової кислоти (DTPA), похідні S-2-(4-ізотіоцианатобензил)-1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триоцтової кислоти (NOTA) і похідні 1,4,8,11-тетраазациклододекан-1,4,8,11-тетраоцтової кислоти (TETA), N-сукцинімідил-3-(2-піридилдитіол) пропіонат (SPDP), іміноТіолан (IT), біфункціональні похідні імідоестерів (такі як диметиладипімідат HCl), активні

естери (такі як дисукцинімідилсуберат), альдегіди (такі як глутаральдегід), біс-азидосполуки (такі як біс(п-азидобензоїл)гександіамін), похідні біс-діазонію (такі як біс-(п-діазонійбензоїл)-етилендіамін), диізоцианати (такі як толуол-2,6-диізоцианат) і біс-активні сполуки фтору (такі як 1,5-дифтор-2,4-динітробензол) й інші хелатувальні фрагменти. Відповідні пептидні лінкери добре відомі.

У деяких варіантах здійснення hK2-зв'язувальні білки за цим винаходом видаляються з крові за допомогою ниркового кліренсу.

Набори

У винаході також пропонується набір, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2.

У винаході також пропонується набір, який містить білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2.

У винаході також пропонується набір, який містить мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2.

У винаході також пропонується набір, який містить CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2.

Набір можна застосовувати в терапевтичних цілях і як діагностичні набори.

Набір можна застосовувати для виявлення наявності hK2 в зразку.

У деяких варіантах здійснення набір містить hK2-зв'язувальний білок за цим винаходом і реагенти для виявлення hK2-зв'язувального білка. Набір може включати один або більше елементів, включно з інструкціями з застосування; інші реагенти, наприклад мітку, терапевтичний агент або агент, придатний для хелатування або сполучення в інший спосіб, антитіло до мітки або терапевтичного агента, або радіозахисну композицію; пристрої або інші матеріали для підготовки антитіла до введення; фармацевтично прийнятні носії; і пристрої або інші матеріали для введення суб'єктові.

У деяких варіантах здійснення набір містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, у контейнері й інструкції з застосування набору.

У деяких варіантах здійснення набір містить білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, у контейнері й інструкції з застосування набору.

У деяких варіантах здійснення набір містить мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, у контейнері й інструкції з застосування набору.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, у наборі помічений міткою.

У деяких варіантах здійснення білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, у наборі помічений міткою.

У деяких варіантах здійснення мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, у наборі помічений міткою.

У деяких варіантах здійснення набір містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, який містить

VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169;
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205.
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1;

VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140; або
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160.

У конкретному варіанті здійснення набір містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, який містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення набір містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, який містить SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.

Способи виявлення hK2

У винаході також пропонується спосіб виявлення hK2 в зразку, який включає отримання зразка, приведення зразка в контакт з антигензв'язувальним доменом, який зв'язує hK2, за цим винаходом і виявлення в зразку зв'язаного hK2.

У деяких варіантах здійснення зразок можна отримати із сечі, крові, сироватки, плазми, слини, асцитної рідини, циркулювальних клітин, синовіальної рідини, циркулювальних клітин, клітин, не пов'язаних із тканинами (тобто вільних клітин), тканин (наприклад, хірургічно видаленої тканини, біоптатів, включно зі зразками тонкоголкової аспіраційної біопсії), гістологічних препаратів тощо.

Антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом можна виявляти за допомогою відомих способів. Приклади способів включають пряме мічення антитіл із застосуванням флуоресцентних або хемілюмінесцентних міток або радіоактивних міток, або приєднання до антитіл за цим винаходом функціональної групи, яку легко виявити, наприклад біотину, ферментів або епітопних міток. Прикладами міток і функціональних груп є рутеній, ^{111}In-ДОТА, ^{111}In-діетилентриамінпентаоцтова кислота (ДТПК), пероксидаза хріну, лужна фосфатаза й бета-галактозидаза, полігістидин (HIS-мітка), акридинові барвники, ціанінові барвники, флуоронові барвники, оксазинові барвники, фенантридинові барвники, родамінові барвники й барвники Alexafluor®.

Антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом можна застосовувати в різноманітних аналізах для виявлення hK2 в зразку. Прикладами аналізів є аналіз вестерн-блот, радіоімуноаналіз, поверхневий плазмонний резонанс, імунопреципітація, рівноважний діаліз, імунодифузія, електрохемілюмінесцентний (ЕХЛ) імуноаналіз, імуногістохімічний аналіз, сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS) або аналіз ІФА.

Химерні антигенні рецептори (CAR), які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом

Будь-які з антигензв'язувальних доменів, які зв'язують hK2, визначені в цьому документі, можуть бути сконструйовані в химерний антигенний рецептор (CAR) з отриманням CAR, які зв'язують hK2. У винаході пропонуються CAR, які націлені на hK2, клітини, які містять такі CAR, і способи лікування раку, за якого продукується hK2, як-от раку передміхурової залози, з застосуванням CAR, описаних у цьому документі.

CAR за цим винаходом мають антигеноспецифічність до hK2. У контексті цього документа фрази «мають антигеноспецифічність» і «викликають антигеноспецифічну відповідь» означають, що CAR може специфічно зв'язуватися й імунологічно розпізнавати антиген таким чином, що зв'язування CAR з антигеном hK2 викликає імунну відповідь. Способи тестування CAR щодо антигеноспецифічності й здатності розпізнавати цільові клітини відомі в цій галузі.

Винахід стосується застосування Т-клітин, які були генетично модифіковані для стабільної експресії потрібного химерного антигенного рецептора. Химерний антигенний рецептор (CAR) - це штучно сконструйований гетерологічний білок або поліпептид, який містить антигензв'язувальний домен антитіла (наприклад, scFv), зв'язаний із сигнальним доменом Т-клітини. Характеристики CAR включають їхню здатність переспрямовувати специфічність і реактивність Т-клітин щодо вибраної цілі не рестриктованим за головним комплексом

гістосумісності способом із застосуванням антигензв'язувальних властивостей моноклональних антитіл. Не рестриктоване за головним комплексом гістосумісності розпізнавання антигенів дає Т-клітинам, які експресують CAR, здатність розпізнавати антигени незалежно від обробки антигенів, таким чином оминаючи основний механізм ухилення пухлини від імунної відповіді. Крім того, під час експресії в Т-клітинах CAR переважно не димеризуються з альфа- й бета-ланцюгами ендогенних Т-клітинних рецепторів (TCR).

Описані в цьому документі CAR забезпечують рекомбінантні поліпептидні конструкції, які містять щонайменше позаклітинний антигензв'язувальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен (який у цьому документі також позначають як «цитоплазматичний сигнальний домен»), який містить функціональний домен сигналізації, отриманий від стимуляторної молекули, як описано в цьому документі. Т-клітини, що експресують CAR, у цьому документі називаються CAR Т-клітинами, або CAR-Т-клітинами, або CAR-модифікованими Т-клітинами, і ці терміни застосовуються взаємозамінно. Клітина може бути генетично модифікована, щоб стабільно експресувати зв'язувальний домен антитіла на своїй поверхні, який має нову антигеноспецифічність, що є незалежною від головного комплексу гістосумісності.

У деяких випадках Т-клітина генетично модифікована так, щоб стабільно експресувати CAR, який поєднує антигенрозпізнавальний домен антитіла з внутрішньоклітинним доменом ланцюга CD3-дзета або білком FcγRI в єдиний химерний білок. В одному варіанті здійснення стимуляторна молекула являє собою дзета-ланцюг, пов'язаний із Т-клітинним рецепторним комплексом.

Термін «внутрішньоклітинний сигнальний домен» стосується внутрішньоклітинної ділянки молекули. Саме функціональна ділянка білка діє шляхом передавання інформації всередині клітини для регуляції клітинної активності через визначені сигнальні шляхи, генеруючи вторинні месенджери або діючи як ефектори, відповідаючи на такі месенджери. Внутрішньоклітинний сигнальний домен генерує сигнал, який покращує імунну ефекторну функцію клітини, яка містить CAR, наприклад CAR-Т-клітини. До прикладів імунної ефекторної функції, наприклад у CAR-Т-клітині, належать цитолітична активність і хелперна активність, у тому числі секреція цитокінів.

В одному варіанті здійснення внутрішньоклітинний сигнальний домен містить первинний внутрішньоклітинний сигнальний домен. До прикладів первинних внутрішньоклітинних сигнальних доменів належать домени, отримані з молекул, які відповідають за первинну стимуляцію або антигензалежну симуляцію. В одному варіанті здійснення внутрішньоклітинний сигнальний домен містить костимуляторний внутрішньоклітинний домен. До прикладів костимуляторних внутрішньоклітинних сигнальних доменів належать домени, отримані з молекул, які відповідають за костимуляторні сигнали або антигеннезалежну стимуляцію. Наприклад, у разі CAR-Т первинний внутрішньоклітинний сигнальний домен містить цитоплазматичну послідовність Т-клітинного рецептора, і костимуляторний внутрішньоклітинний сигнальний домен містить цитоплазматичну послідовність із корецептора або костимуляторної молекули.

Первинний внутрішньоклітинний сигнальний домен містить сигнальний мотив, відомий як імунорецепторний тирозиновий активувальний мотив або ITAM. Приклади ITAM, що містить первинні цитоплазматичні сигнальні послідовності, включають мотиви, які походять із CD3-дзета, FcRγ, FcR бета, CD3γ, CD3δ, CD3ε, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD66d, DAP10 і DAP12.

Термін «дзета» або, альтернативно, «дзета-ланцюг», «CD3-дзета» або «TCR-дзета» визначається як білок, представлений під [№ доступу GenBank BAG36664.1], або аналогічні залишки видів, відмінних від людини, наприклад щурів, кролів, приматів, мишей, гризунів, мавп, людиноподібних мавп тощо, і «дзета-стимулювальний домен», або, альтернативно, «CD3-дзета-стимулювальний домен», або «TCR-дзета-стимулювальний домен» визначається як амінокислотні залишки цитоплазматичного домену дзета-ланцюга, які є достатніми для функціонального передавання початкового сигналу, потрібного для активації Т-клітин. В одному аспекті цитоплазматичний домен дзета містить залишки від 52 до 164 GenBank № доступу BAG36664.1 або аналогічні залишки видів, відмінних від людини, наприклад мишей, гризунів, мавп, людиноподібних мавп й інших, які є їхніми функціональними ортологами. В одному аспекті «дзета-стимулювальний домен» або «CD3-дзета-стимулювальний домен» являє собою послідовність, що представлена як SEQ ID NO: 28, або амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності послідовності із SEQ ID NO: 28.

SEQ ID NO: 28 CD3-дзета-стимулювальний домен

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL
QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

Термін «костимуляторна молекула» стосується спорідненого партнера зі зв'язування на Т-клітині, який специфічно зв'язується з костимуляторним лігандом, тим самим опосередковуючи костимуляторну відповідь Т-клітини, наприклад, серед іншого, проліферацію. Костимуляторні молекули - це молекули клітинної поверхні, відмінні від антигенних рецепторів або їхніх лігандів, які потрібні для ефективної імунної відповіді. Костимуляторні молекули включають, серед іншого, молекулу MHC 1 класу, BTLA і лігандний рецептор Toll, а також OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) і 4-1BB (CD137).

Костимуляторним внутрішньоклітинним сигнальним доменом може бути внутрішньоклітинна ділянка костимуляторної молекули. Костимуляторна молекула може бути представлена в таких сімействах білків: TNF-рецепторні білки, імуноглобуліноподібні білки, цитокінові рецептори, інтегрини, сигнальні лімфоцит-активувальні молекули (білки SLAM) і активувальні NK-клітинні рецептори. До прикладів таких молекул належать CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, MyD88, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, лімфоцитарний функціональний антиген-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 і ліганд, який специфічно зв'язується із CD83, тощо.

Внутрішньоклітинний сигнальний домен може містити всю внутрішньоклітинну ділянку або весь нативний внутрішньоклітинний сигнальний домен молекули, з якої він отриманий, або її функціональний фрагмент.

Термін «4-1BB» або, альтернативно, «CD137» стосується члена надродини TNFR з амінокислотною послідовністю, яка представлена як № доступу в GenBank AAA62478.2, або аналогічних залишків у видів, відмінних від людини, наприклад мишей, гризунів, мавп, людиноподібних мавп тощо; а «костимуляторний домен 4-1BB» визначається як амінокислотні залишки 214–255 № доступу в GenBank AAA62478.2 або аналогічні залишки у видів, відмінних від людини, наприклад мишей, гризунів, мавп, людиноподібних мавп тощо. В одному аспекті «костимуляторний домен 4-1BB» або «костимуляторний домен CD137» являє собою послідовність, що представлена як SEQ ID NO: 27 (KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL; SEQ ID NO: 27), або аналогічні залишки у видів, відмінних від людини, наприклад мишей, гризунів, мавп, людиноподібних мавп тощо, або послідовність, яка має щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності послідовності із SEQ ID NO: 27.

В одному варіанті здійснення застосовується трансмембранний домен, який природно зв'язаний з одним з інших доменів у CAR. В іншому варіанті здійснення трансмембранний домен може бути вибраний або модифікований шляхом амінокислотного заміщення, щоб уникнути зв'язування таких доменів із трансмембранними доменами тих самих або різних поверхневих мембранних білків для мінімізації взаємодій з іншими членами рецепторного комплексу. В одному варіанті здійснення трансмембранний домен містить шарнірний домен CD8α.

У деяких варіантах здійснення цитоплазматичний сигнальний домен додатково містить один або більше функціональних сигнальних доменів, отриманих щонайменше з однієї костимуляторної молекули, як визначено в цьому документі. В одному варіанті здійснення костимуляторна молекула вибрана з 4-1BB (тобто CD137), CD27, CD3-дзета й/або CD28. CD28 є маркером Т-клітин, важливим у Т-клітинній співстимуляції. CD27 входить до надродини рецепторів фактора некрозу пухлини й виступає як костимуляторна молекула імунної контрольної точки. 4-1BB передає потужний костимуляторний сигнал Т-клітинам, сприяючи диференціації і посиленню довгострокового виживання Т-лімфоцитів. CD3-дзета зв'язується з TCR для утворення сигналу й містить імунорецепторні тирозинові активувальні мотиви (ITAM). В інших варіантах здійснення костимуляторна молекула являє собою MyD88 або CD40.

В одному варіанті здійснення CAR містить внутрішньоклітинний шарнірний домен, який містить CD8, і внутрішньоклітинний сигнальний домен рецептора Т-клітини, який містить CD28, 4-1BB і CD3-дзета. В іншому варіанті здійснення CAR містить внутрішньоклітинний шарнірний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен рецептора Т-клітини, який містить CD28, 4-1BB і CD3-дзета, де шарнірний домен містить усю позаклітинну ділянку CD8, CD4 або CD28 або її частину; усю константну ділянку антитіла або її частину; весь рецептор FcγRIIIA, шарнір IgG, шарнір IgM, шарнір IgA, шарнір IgD, шарнір IgE або шарнір Ig або його частину. Шарнір IgG може походити з IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM1, IgM2, IgA1, IgA2, IgD, IgE або бути їхньою химерою.

Описані в цьому документі CAR забезпечують рекомбінантні поліпептидні конструкції, які містять щонайменше позаклітинний антигензв'язувальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен (який у цьому документі також позначають як «цитоплазматичний сигнальний домен»), який містить, наприклад, функціональний домен сигналізації, отриманий від стимуляторної молекули, як визначено нижче.

В одному варіанті здійснення CAR містить химерний гібридний білок, що містить позаклітинний антигенрозпізнавальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, що містить функціональний домен сигналізації, отриманий від стимуляторної молекули. В одному варіанті здійснення CAR містить химерний гібридний білок, який містить позаклітинний антигенрозпізнавальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, який містить функціональний домен сигналізації, отриманий від костимуляторної молекули, і функціональний домен сигналізації, отриманий від стимуляторної молекули. В одному варіанті здійснення CAR містить химерний гібридний білок, що містить позаклітинний антигенрозпізнавальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, що містить щонайменше два функціональні домени сигналізації, отримані від однієї або більше костимуляторних молекул, і функціональний домен сигналізації, отриманий від стимуляторної молекули.

CAR за цим винаходом можуть бути сконструйовані таким чином, щоб вони містили CD28 і/або сигнальний домен 4-1BB самі собою або в поєднанні з будь-яким (-ми) іншим (-ми) потрібним (-ми) цитоплазматичним (-ми) доменом (-ами), придатним (-ми) в контексті CAR за цим винаходом. В одному варіанті здійснення цитоплазматичний домен CAR може додатково містити сигнальний домен CD3-дзета. Наприклад, цитоплазматичний домен CAR може включати, серед іншого, сигнальні модулі CD3-дзета, 4-1BB і CD28, а також їхні комбінації. Відповідно, цей винахід передбачає CAR Т-клітини й способи їх застосування для адоптивної терапії.

У винаході також пропонуються варіанти, наприклад функціональні варіанти CAR. У контексті цього документа термін «функціональний варіант» стосується CAR, який має істотну або значну ідентичність послідовності або схожість із батьківським CAR, функціональний варіант якого зберігає біологічну активність CAR, варіантом якого він є. Функціональні варіанти включають, наприклад, такі варіанти CAR, які зберігають здатність розпізнавати клітини-мішені схожою, такою самою або більшою мірою як батьківський CAR. Щодо батьківського CAR, функціональний варіант може, наприклад, бути ідентичним батьківському CAR в амінокислотній послідовності на щонайменше приблизно 30 %, приблизно 40 %, приблизно 50 %, приблизно 60 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 91 %, приблизно 92 %, приблизно 93 %, приблизно 94 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 %, приблизно 99 % або більше.

Функціональний варіант може, наприклад, містити амінокислотну послідовність батьківського CAR із щонайменше одним консервативним амінокислотним заміщенням. В одному варіанті здійснення функціональний варіант містить амінокислотну послідовність батьківського CAR із щонайменше одним неконсервативним амінокислотним заміщенням. У цьому разі неконсервативне амінокислотне заміщення може не впливати на або не пригнічувати біологічну активність функціонального варіанта. Неконсервативне амінокислотне заміщення може підсилювати біологічну активність функціонального варіанта таким чином, щоб біологічна активність функціонального варіанта підвищувалася порівняно з батьківським CAR.

Консервативні амінокислотні заміщення відомі в цій галузі й описані в цьому документі.

CAR за цим винаходом може складатися по суті з указаної амінокислотної послідовності або послідовностей, описаних у цьому документі, таким чином, щоб інші компоненти, наприклад інші амінокислоти, суттєво не змінювали біологічну активність функціонального варіанта.

CAR за цим винаходом (включно з функціональними ділянками й функціональними варіантами) можуть бути будь-якої довжини, тобто можуть містити будь-яку кількість амінокислот за тієї умови, щоб CAR (або їхні функціональні ділянки або функціональні варіанти) зберігали свою біологічну активність, наприклад здатність специфічно зв'язуватися з антигеном, виявляти уражені клітини (наприклад, ракові клітини) у хазяїна, або лікувати, або попереджувати захворювання в хазяїна тощо. Наприклад, CAR можуть мати довжину від приблизно 50 до приблизно 5000 амінокислот, наприклад приблизно 50, приблизно 70, приблизно 75, приблизно 100, приблизно 125, приблизно 150, приблизно 175, приблизно 200, приблизно 225, приблизно 250, приблизно 275, приблизно 300, приблизно 325, приблизно 350, приблизно 375, приблизно 400, приблизно 425, приблизно 450, приблизно 475, приблизно 500, приблизно 525, приблизно 550, приблизно 575, приблизно 600, приблизно 625, приблизно 650, приблизно 675, приблизно 700, приблизно 725, приблизно 750, приблизно 775, приблизно 800,

приблизно 825, приблизно 850, приблизно 875, приблизно 900, приблизно 925, приблизно 950, приблизно 975, приблизно 1000 або більше амінокислот.

CAR за цим винаходом (включно з функціональними ділянками й функціональними варіантами за цим винаходом) можуть містити синтетичні амінокислоти замість однієї або більше природних амінокислот. Такі синтетичні амінокислоти відомі в цій галузі й включають, наприклад, аміноциклогексан карбоксильну кислоту, норлейцин, α-амінон n-деканову кислоту, гомосерин, S-ацетиламінометил-цистеїн, транс-3- і транс-4-гідроксипролін, 4-амінофенілаланін, 4-нітрофенілаланін, α-(2-аміно-2-норборнан)-карбоксильну кислоту, α,γ-діаміномасляну кислоту, α,β-діамінопропіонову кислоту, гомофенілаланін, 4-хлорофенілаланін, 4-карбоксифенілаланін, β-фенілсерин β-гідроксифенілаланін, фенілгліцин, α-нафтилаланін, циклогексилаланін, циклогексилгліцин, N′-бензил-N′-метил-лізин, N′,N′-дибензил-лізин, 6-гідроксилізин, орнітин, α-аміноциклопентан карбоксильну кислоту, α-аміноциклогексан карбоксильну кислоту, α-аміноциклогептан карбоксильну кислоту, індолін-2-карбоксильну кислоту, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбоксильну кислоту, аміномалонову кислоту, моноамід аміномалонової кислоти й α-трет-бутилгліцин.

CAR за цим винаходом (включно з функціональними ділянками й функціональними варіантами) можуть підлягати посттрансляційним модифікаціям. Вони можуть бути глікозильованими, естерифікованими, N-ацильованими, амідованими, карбоксильованими, фосфорильованими, естеризованими, циклізованими через, наприклад, дисульфідний місток або перетворені в кислотно-адитивну сіль. У деяких варіантах здійснення їх димеризують, або полімеризують, або кон'югують.

CAR за цим винаходом (включно з їхніми функціональними ділянками й функціональними варіантами) можна отримувати відомими в цій галузі способами. Відповідні способи de novo синтезування поліпептидів і білків описані в літературних джерелах, таких як [Chan et al., Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2000; Peptide and Protein Drug Analysis, ed. Reid, R., Marcel Dekker, Inc., 2000; and Epitope Mapping, ed. Westwood et al., Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2001]. Крім того, CAR можна отримувати рекомбінантним способом із застосуванням нуклеїнових кислот, описаних у цьому документі, з застосуванням стандартних рекомбінантних способів. Крім того, деякі з CAR (включно з їхніми функціональними ділянками й функціональними варіантами) можуть бути виділені й/або очищені з джерела, наприклад рослини, бактерії, комахи, ссавця тощо. Способи виділення й очищення відомі в цій галузі. Альтернативно, CAR за цим винаходом (включно з їхніми функціональними ділянками й функціональними варіантами) можуть бути комерційно синтезовані. У цьому розумінні CAR, поліпептиди й білки можуть бути синтетичними, рекомбінантними, виділеними й/або очищеними.

У винаході також пропонується антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який зв'язується з епітопом CAR за цим винаходом. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може мати будь-який рівень афінності або авідності функціональної ділянки CAR. У деяких варіантах здійснення антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент можуть зв'язуватися з hK2 в певному діапазоні афінності (K_D). В одному варіанті здійснення згідно антитіло зв'язується з hK2 з K_D, що дорівнює або є меншою ніж приблизно 10^{-7} М, наприклад, серед іншого, 1–9,9 (або будь-який діапазон або значення в цьому діапазоні, як-от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9)×10^{-8} М, 10^{-9} М, 10^{-10} М, 10^{-11} М, 10^{-12} М, 10^{-13} М, 10^{-14} М, 10^{-15} М, або будь-який діапазон або значення в цьому діапазоні, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу або способом Kinexa, який застосовують фахівці в цій галузі. В одному прикладі значення афінності дорівнює або є меншим ніж 1×10^{-8} М. В іншому прикладі значення афінності дорівнює або є меншим ніж 1×10^{-9} М.

Способи перевірки здатності антитіл зв'язуватися з будь-якою функціональною ділянкою CAR за цим винаходом відомі в цій галузі й включають будь-який аналіз зв'язування антитіла й антигена, наприклад радіоімуноаналіз (RIA), вестерн-блотинг, твердофазний імуноферментний аналіз (ІФА), імунопреципітація й аналіз конкурентного інгібування.

Ділянка CAR, яка містить антитіло або фрагмент її антитіла, може існувати в різних формах, де антигензв'язувальний домен експресується як частина суміжного поліпептидного ланцюга, включно з, наприклад, фрагментом однодоменного антитіла (sdAb), scFv і людським химерним або гуманізованим антитілом [Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y.; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, N.Y.; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423–426]. В одному аспекті антигензв'язувальний домен CAR за цим винаходом містить фрагмент антитіла. В одному варіанті здійснення CAR за цим винаходом містить фрагмент антитіла, який містить ScFv.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен зв'язує hK2.

У цьому винаході також пропонується CAR, який містить

позаклітинний домен, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2;

трансмембранний домен; і

внутрішньоклітинний сигнальний домен, який необов'язково містить щонайменше один костимуляторний домен.

У деяких варіантах здійснення CAR додатково містить шарнірну ділянку CD8a.

У деяких варіантах здійснення CAR містить поліпептид CD8a трансмембранної ділянки (CD8a-TM) і внутрішньоклітинний сигнальний домен, який містить костимуляторний домен, який містить компонент-член 9 надродини рецепторів TNF (CD137), і первинний сигнальний домен, який містить компонент-дзета-ланцюг CD3 (CD3z) поверхневого глікопротеїну Т-клітин.

У деяких варіантах здійснення CAR містить

шарнірну ділянку CD8a, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 25;

трансмембранний домен, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 26; і/або

внутрішньоклітинний сигнальний домен, який містить костимуляторний домен, який має амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 27, і первинний сигнальний домен, який має амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 28.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен зв'язує hK2 і містить:

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 138 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 137;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 161;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 138 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 137;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 165 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 164;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 167 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 169 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 168;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 205 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 204;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 444 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 166;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 160 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 159;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 140 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 161;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 140 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 139;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 140 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 159;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 1 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 4;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 2 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 4;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 3 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 4;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 1 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 5;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 2 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 5;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 3 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 5;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 1 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 6;

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 2 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 6; або

LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 3 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 6.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен зв'язує hK2 і містить LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 163 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 162.

В іншому варіанті здійснення у винаході пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен зв'язує hK2 і містить LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 138 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 137; або LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 140 і HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 139.

У деяких варіантах здійснення CDR визначаються за Кабатом.

У деяких варіантах здійснення CDR визначаються за Чотія.

У деяких варіантах здійснення CDR визначаються відповідно до IMGT.

У деяких варіантах здійснення CDR визначаються відповідно до AbM.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 63, 72, 141, 147, 170, 176, 188, 194, 196, 198, 200, 206 або 216, HCDR2 із SEQ ID NO: 64, 65, 73, 142, 148, 171, 177, 183, 189, 195, 197, 199, 201, 207 або 217, HCDR3 із SEQ ID NO: 66, 143, 172, 178, 184, 190, 208 або 218, LCDR1 із SEQ ID NO: 67, 68, 144, 173, 179, 182, 185 або 191, LCDR2 із SEQ ID NO: 69, 70, 145, 174, 180, 186, 192 або 470 і LCDR3 із SEQ ID NO: 71, 146, 175, 181, 187, 193 або 209.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 63, 72, 141, 147, 170, 176, 188, 194, 196, 198, 200, 206 або 216 або їхні консервативні заміщення.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR2 із SEQ ID NO: 64, 65, 73, 142, 148, 171, 177, 183, 189, 195, 197, 199, 201, 207 або 217 або їхні консервативні заміщення.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR3 із SEQ ID NO: 66, 143, 172, 178, 184, 190, 208 або 218 або їхні консервативні заміщення.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить LCDR1 із SEQ ID NO: 67, 68, 144, 173, 179, 185 або 191,або їхні консервативні заміщення.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить LCDR2 із SEQ ID NO: 69, 70, 145, 174, 180, 186, 192 або 470 або їхні консервативні заміщення.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить LCDR3 із SEQ ID NO: 71, 146, 175, 181, 187, 193 або 209 або їхні консервативні заміщення.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де

позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470 і 209 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 147, 148, 143, 144, 145 і 146 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 194, 195, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 196, 197, 178, 179, 180 і 181 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 198, 199, 184, 185, 186 і 187 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 200, 201, 190, 191, 192, 193 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 216, 217, 218, 182, 470 і 209 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 72, 73, 66, 67, 69 і 71 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 64, 66, 67, 69 і 71 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 68, 70 і 71 відповідно.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де

позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 72, 73, 66, 68, 70 і 71 відповідно.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 138, 140, 160, 163, 165, 167, 169 або 205.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 137, 139, 159, 161, 162, 164, 166, 168 або 204.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VL із SEQ ID NO: 1, 2, 3, 138, 140, 160, 163, 165, 167, 169, 205 або 444 і VH із SEQ ID NO: 4, 5, 6, 137, 139, 159, 161, 162, 164, 166, 168 або 204.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить

VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140; або
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 160

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 138, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 137.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 163, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 162.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL із SEQ ID NO: 163, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 162.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 163 і VL із SEQ ID NO: 162.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 165, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 164.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 167, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 166.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 168, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 169.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 204, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 160, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 159.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 140, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 161.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 140, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 139.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 140, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 159.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 1, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 4.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 1, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 5.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 1, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 6.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 2, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 4.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 2, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 5.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 2, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 6.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 3, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 4.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 3, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 5.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить VL, яка містить амінокислотну послідовність, яка на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 3, і VH, яка містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична поліпептиду із SEQ ID NO: 6.

У конкретному варіанті здійснення CAR містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який містить VL, яка містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 138 або SEQ ID NO: 140, і VH, яка містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 137 або SEQ ID NO: 139.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv. У деяких варіантах здійснення scFv містить лінкерний поліпептид між VL і VH.

У деяких варіантах здійснення лінкерний поліпептид містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7. У деяких варіантах здійснення лінкерний поліпептид містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності послідовності із SEQ ID NO: 7.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151, 152, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422. 423, 424 або 425.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 29.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 30.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 31.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 32.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 33.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 34.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 34.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 36.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 37.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 38.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 39.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 40.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 41.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 42.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 43.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 44.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 149.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 150.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 151.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 152.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 410.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 411.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 412.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 413.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 414.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 415.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 416.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 417.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 418.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 419.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 420.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 421.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 422.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 423.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 424.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 425.

У деяких варіантах здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 416 або SEQ ID NO: 417.

У конкретному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою scFv, що містить амінокислотну послідовність, яка ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 416 або SEQ ID NO: 417

У деяких варіантах здійснення CAR містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, який містить scFv, що містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151 або SEQ ID NO: 152

У конкретному варіанті здійснення CAR містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, який містить scFv, що містить амінокислотну послідовність, яка ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151 або SEQ ID NO: 152.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 8.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 9.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 10.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 11.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 12.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 13.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 14.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 15.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 16.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 17.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 18.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 19.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 20.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 21.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 22.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 23.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 133.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 134.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 135.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 136.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 318.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 319.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 320.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 321.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 322.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 323.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 404.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 405.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 322.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 323.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 404.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 405.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 406.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 407.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 408.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 409.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 324.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 325.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 308.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 316.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 404.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 405.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 404 або SEQ ID NO: 405.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135 або SEQ ID NO: 136.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 134.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 135.

У деяких варіантах здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 136.

У конкретному варіанті здійснення scFv містить амінокислотну послідовність, яка ідентична амінокислотній послідовності з SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135 або SEQ ID NO: 136.

У певному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить сигнальний поліпептид. У деяких варіантах здійснення сигнальна послідовність містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 24.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151, 152, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422. 423, 424 або 425.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 33.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 33.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 34.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 34.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 35.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 35.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 36.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 36.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 37.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 37.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 38.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 38.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 39.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на

60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 39.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 40.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 40.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 41.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 41.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 42.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 42.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 43.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 43.

У винаході також пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 44.

В одному варіанті здійснення позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 44.

У деяких варіантах здійснення внутрішньоклітинний сигнальний домен містить поліпептидний компонент, вибраний із групи, яка складається з компонента-члена 9 надродини рецепторів TNF (CD137), компонента-дзета-ланцюга CD3 (CD3z) поверхневого глікопротеїну Т-клітини, компонента-кластера диференціації (CD27), компонента-члена надродини кластерів диференціації і їхньої комбінації (як-от, наприклад, CD28 або компонента індукованого Т-клітинного костимулятора (ICOS), і їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення компонент CD137 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 27. У деяких варіантах здійснення компонент CD137 містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 27.

У деяких варіантах здійснення компонент CD3z містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 28. У деяких варіантах здійснення компонент CD3z містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 28.

У деяких варіантах здійснення внутрішньоклітинний сигнальний домен містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 45. У деяких варіантах здійснення внутрішньоклітинний сигнальний домен містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 45.

SEQ ID NO: 45

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

У деяких варіантах здійснення трансмембранний домен містить поліпептид трансмембранної ділянки CD8a (CD8a-TM). У деяких варіантах здійснення поліпептид CD8a-TM містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 26. (IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC; SEQ ID NO: 26).

У деяких варіантах здійснення поліпептид CD8a-TM містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 26.

У деяких варіантах здійснення трансмембранний домен містить щонайменше трансмембранну (-і) ділянку (-и) α-, β- або ζ-ланцюга Т-клітинного рецептора, CD28, CD3-епсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD8α, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD40, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. У деяких варіантах здійснення трансмембранний домен містить щонайменше трансмембранний домен ζ, η або FcεR1γ і -β, MB 1 (Igα.), B29 або CD3-γ, ζ або η. У деяких варіантах здійснення трансмембранний домен є синтетичним, наприклад містить переважно гідрофобні залишки, такі як лейцин і валін, триплет фенілаланіну або триптофан.

У деяких варіантах здійснення CAR додатково містить шарнірну ділянку, яка зв'язує трансмембранний домен із позаклітинним антигензв'язувальним доменом, який зв'язує hK2. У деяких варіантах здійснення шарнірна ділянка являє собою шарнірну ділянку CD8a. У деяких варіантах здійснення шарнірна ділянка CD8a містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 25 (TSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD; SEQ ID NO: 25).

У деяких варіантах здійснення шарнірна ділянка CD8a містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 50 %, щонайменше на 55 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 25. У деяких варіантах здійснення шарнірна ділянка містить амінокислотну послідовність EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 126) або містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності амінокислотної послідовності з EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 126). У деяких варіантах здійснення шарнірна ділянка містить послідовність ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 127) або містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності послідовності з ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 127). У деяких варіантах здійснення шарнірна ділянка містить послідовність ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$, (SEQ ID NO: 128) або містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності послідовності з ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$ (SEQ ID NO: 128). У деяких варіантах здійснення шарнірна ділянка містить послідовність ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 129) або містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності послідовності з ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 129).

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 153, 154, 155, 156, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 435, 436, 437, 438, 439, 440 або 441.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 46.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 46.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 47.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 47.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 48.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 48.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 49.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 49.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 50.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 51.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 52.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 52.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 53.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 53.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 54.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 54.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 55.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 55.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 56.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 56.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 57.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 57.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 58.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 58.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 59.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 59.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 60.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 60.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 61.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 61.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 153.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 153.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 154.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 154.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 155.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 155.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 156.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 156.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 426.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 426.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 427.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 427.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 428.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 428.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 429.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 429.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 430.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 430.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 431.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 431.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 432.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 432.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 433.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 433.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 434.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 434.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 435.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 435.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 436.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 436.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 437.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 437.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 438.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 438.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 439.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 439.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 440.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 440.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 441.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 441.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 432.

У винаході також пропонується CAR, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 433.

У деяких варіантах здійснення CAR містить амінокислотну послідовність, ідентичну амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 432 або SEQ ID NO: 433.

У деяких варіантах здійснення CAR містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155 або SEQ ID NO: 156.

У деяких варіантах здійснення CAR містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 154.

У деяких варіантах здійснення CAR містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 155.

У деяких варіантах здійснення CAR містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 156.

У конкретному варіанті здійснення CAR містить амінокислотну послідовність, ідентичну амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155 або SEQ ID NO: 156

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний

сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен зв'язує hK2 в трьох або більше залишках у межах епітопів, які мають послідовності із SEQ ID NO: 111 і SEQ ID NO: 112.

Конструкції CAR й імунореактивні клітини, які експресують CAR

У винаході також пропонуються виділені полінуклеотиди, які кодують CAR, описані в цьому документі.

Якщо не вказано інше, термін «полінуклеотид, який кодує амінокислотну послідовність» включає всі полінуклеотидні послідовності, які є виродженими версіями одна одної і які кодують одну й ту саму амінокислотну послідовність. Фраза «полінуклеотид, який кодує білок або РНК» також може включати інтрони тією мірою, у якій полінуклеотид, який кодує білок, може в певних варіантах містити інтрон (-и), які зазнають сплайсингу з утворенням експресованого білка.

У винаході також пропонується експресійний вектор, який містить молекулу нуклеїнової кислоти, яка кодує CAR за цим винаходом.

Термін «експресійний вектор» стосується вектора, який містить рекомбінантний полінуклеотид, який містить послідовності контролю експресії, що функціонально зв'язані з нуклеотидною послідовністю, яка експресується. Експресійний вектор містить достатні для експресії елементи, що діють у цис-положенні; інші елементи для експресії можуть забезпечуватися клітиною-хазяїном або в системі експресії in vitro. Експресійні вектори включають всі, відомі в галузі, включно з космідами, плазмідами (наприклад, відкритими або такими, що містяться в ліпосомах) і вірусами (наприклад, лентивірусами, ретровірусами, аденовірусами й адено-асоційованими вірусами), які складають рекомбінантний полінуклеотид.

У винаході також пропонується виділена імунореактивна клітина, яка містить CAR за цим винаходом. У деяких варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина трансдукується з CAR, наприклад, CAR конститутивно експресується на поверхні імунореактивної клітини. У певних варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина додатково трансдукується щонайменше з одним костимуляторним лігандом таким чином, що імунореактивна клітина експресує щонайменше один костимуляторний ліганд. У певних варіантах здійснення щонайменше один костимуляторний ліганд вибирають із групи, що складається з 4-1BBL, CD48, CD70, CD80, CD86, OX40L, TNFRSF14 і їхніх комбінацій. У певних варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина додатково трансдукується щонайменше з одним цитокіном таким чином, щоб імунореактивна клітина секретувала щонайменше один цитокін. У певних варіантах здійснення щонайменше один цитокін вибирають із групи, що складається з IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21 і їхніх комбінацій. У деяких варіантах здійснення виділену імунореактивну клітину вибирають із групи, що складається з Т-лімфоцита (Т-клітини), природної клітини-кілера (NK), цитотоксичного Т-лімфоцита (CTL), регуляторної Т-клітини (Treg), стовбурової клітини людського ембріона, лімфоїдної клітини-попередника, клітини-попередника Т-клітини й плюрипотентної стовбурової клітини, з яких можна диференціювати лімфоїдні клітини.

У деяких варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина — це Т-клітина.

З цією метою Т-клітиною може бути будь-яка Т-клітина, як-от культивована Т-клітина, наприклад первинна Т-клітина або Т-клітина з культивованої лінії Т-клітин, наприклад Jurkat, SupT1 тощо, або Т-клітина, отримана від ссавця. У разі отримання від ссавця Т-клітина може бути отримана з численних джерел, включно, серед іншого, з кістковим мозком, кров'ю, лімфатичним вузлом, тимусом або іншими тканинами або рідинами. Т-клітини також можуть бути збагачені або очищені. Т-клітина може бути Т-клітиною людини. Т-клітина може бути Т-клітиною, виділеною від людини. Т-клітина може належати до будь-якого типу Т-клітини й може бути на будь-якій стадії розвитку, включно, серед іншого, з подвійними позитивними Т-клітинами $CD4^+/CD8^+$, Т-клітинами $CD8^+$ (наприклад, цитотоксичними Т-клітинами), хелперними Т-клітинами $CD4^+$, наприклад клітинами Th1 і Th2, мононуклеарними клітинами периферичної крові (PBMC), периферичними лейкоцитами (PBL), клітинами, що інфільтрують пухлину, Т-клітинами пам'яті, наївними Т-клітинами тощо. Т-клітина може бути Т-клітиною $CD8^+$ або Т-клітиною $CD4^+$.

У деяких варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина - це NK-клітина.

У деяких варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина - це CTL.

У деяких варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина - це Treg.

У деяких варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина - це стовбурова клітина ембріона людини.

У деяких варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина - це лімфоїдна клітина-попередник.

У деяких варіантах здійснення виділена імунореактивна клітина - це плюрипотентна стовбурова клітина.

В одному варіанті здійснення CAR Т-клітини за цим винаходом можна отримувати шляхом введення в клітини лентивірусного вектора, який містить потрібний CAR, наприклад CAR, який містить позаклітинний домен, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, шарнірний і трансмембранний домен CD8α і сигнальні домени людини 4-1BB і CD3-дзета. CAR Т-клітини за цим винаходом здатні реплікуватися in vivo, що спричиняє їхнє тривале збереження, що може приводити до стійкого пригнічення пухлини.

Варіанти здійснення цього винаходу додатково передбачають клітини-хазяїни, які містять будь-який із рекомбінантних експресійних векторів, описаних у цьому документі. У контексті цього документа термін «клітина-хазяїн» стосується будь-якого типу клітини, яка може містити рекомбінантний експресійний вектор. Клітина-хазяїн може бути еукаріотичною клітиною, наприклад рослиною, твариною або водоростями, грибами, або прокаріотичною клітиною, наприклад бактеріями або найпростішими. Клітина-хазяїн може бути культивованою клітиною або первинною клітиною, тобто виділеною безпосередньо з організму, наприклад, людини. Клітина-хазяїн може бути адгезивною клітиною або суспензійною клітиною, тобто клітиною, яка росте в суспензії. Відповідні клітини-хазяїни відомі в галузі й включають, наприклад, клітини DH5α E. Coli, клітини яєчника китайського хом'яка, клітини VERO мавпи, клітини COS, клітини HEK293 тощо. Для ампліфікації або реплікації рекомбінантного експресійного вектора, клітина-хазяїн може бути прокаріотичною клітиною, наприклад клітиною DH5α. Для отримання рекомбінантного CAR, поліпептиду або білка клітиною-хазяїном може бути клітина ссавців. Клітиною-хазяїном може бути клітина людини. Хоча клітина-хазяїн може бути клітиною будь-якого типу, може походити з будь-якого типу тканини й може бути на будь-якій стадії розвитку, клітиною-хазяїном може бути лімфоцит периферичної крові (PBL). Клітиною-хазяїном може бути Т-клітина.

Крім того, запропоновано популяцію клітин, яка містить щонайменше одну клітину-хазяїна, описану в цьому документі. Популяція клітин може бути гетерогенною популяцією, яка містить клітину-хазяїна, що містить будь-який з описаних рекомбінантних експресійних векторів, на додаток до щонайменше однієї іншої клітини, наприклад клітини-хазяїна (наприклад, Т-клітини), яка не містить жодного з рекомбінантних експресійних векторів, або клітини, відмінної від Т-клітини, наприклад В-клітини, макрофага, еритроцита, нейтрофіла, гепатоциту, ендотеліальної клітини, епітеліальної клітини, м'язової клітини, клітини мозку тощо. Альтернативно, популяція клітин може бути по суті однорідною популяцією, у якій популяція містить переважно клітини-хазяїни (наприклад, по суті складається з них), які містять рекомбінантний експресійний вектор. Популяція також може бути клональною популяцією клітин, у якій усі клітини популяції є клонами однієї клітини-хазяїна, які містять рекомбінантний експресійний вектор у такий спосіб, що всі клітини популяції містять рекомбінантний експресійний вектор. В одному з варіантів здійснення популяція клітин є клональною популяцією, яка містить клітини-хазяїни, які містять рекомбінантний експресійний вектор, як описано в цьому документі.

Полінуклеотиди, клітини-хазяїни й вектори

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує будь-які hK2-зв'язувальні білки за з цим винаходом. hK2-зв'язувальний білок включає антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, білки, які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, мультиспецифічні білки, які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, і химерні антигенні рецептори (CAR), які містять антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, за цим винаходом.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує будь-які hK2-зв'язувальні білки або їхні фрагменти.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 137.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 162.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 164.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 166.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 168.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 204.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 159.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 161.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 139.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 4, 5 або 6.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 75.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 138.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 163.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 165.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 167.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 169.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 205.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 140.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 160.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 74.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 1, 2 або 3.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує
VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169;
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2; або
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3.
У конкретному варіанті здійснення у винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 162, і виділений полінуклеотид, який кодує VL із SEQ ID NO: 163.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує поліпептид із SEQ ID NO: SEQ ID NO: : 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.
У винаході також пропонується виділений полінуклеотид, який кодує поліпептид із SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151, 152, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422. 423, 424 або 425.
У деяких варіантах здійснення виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує hK2-зв'язувальний білок за цим винаходом, щонайменше на 85 % ідентична полінуклеотиду із SEQ ID NO: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 або 451.
У деяких варіантах здійснення виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує hK2-зв'язувальний білок за цим винаходом, щонайменше на 90 % ідентична полінуклеотиду із SEQ ID NO: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 або 451.
У деяких варіантах здійснення виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує hK2-зв'язувальний білок за цим винаходом, щонайменше на 95 % ідентична полінуклеотиду із SEQ ID NO: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 або 451.
У деяких варіантах здійснення виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує hK2-зв'язувальний білок за цим винаходом, щонайменше на 98 % ідентична полінуклеотиду із SEQ ID NO: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 або 451.

У деяких варіантах здійснення виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує hK2-зв'язувальний білок за цим винаходом, щонайменше на 99 % ідентична полінуклеотиду із SEQ ID NO: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 або 451.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид із SEQ ID NO: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 267, 271, 267, 274, 282, 292, 293, 294, 295, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 363, 364, 365, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373 або 374.

У винаході також пропонується виділений полінуклеотид із SEQ ID NO: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 або 451. У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 354.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 221.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 360.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонуються виділені полінуклеотидні послідовності, які кодують поліпептидні послідовності із SEQ ID NO: 354, 221 і 360.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, або щонайменше на 99 %, або на 100 %) ідентична полінуклеотиду із SEQ ID NO: 367.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, або щонайменше на 99 %, або на 100 %) ідентична полінуклеотиду і SEQ ID NO: 303.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, або щонайменше на 99 %, або на 100 %) ідентична полінуклеотиду і SEQ ID NO: 373.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 361.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 221.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 362. У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонуються виділені полінуклеотидні послідовності, які кодують поліпептидні послідовності із SEQ ID NO: 361, 221 і 362.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, або щонайменше на 99 %, або на 100 %) ідентична полінуклеотиду і SEQ ID NO: 370.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, або щонайменше на 99 %, або на 100 %) ідентична полінуклеотиду і SEQ ID NO: 303.

У конкретному варіанті здійснення у винаході пропонується виділена полінуклеотидна послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, або щонайменше на 99 %, або на 100 %) ідентична полінуклеотиду і SEQ ID NO: 374.

У деяких варіантах здійснення винаходу також пропонується виділена або очищена нуклеїнова кислота, яка містить полінуклеотид, який є комплементарним для полінуклеотидів, які кодують hK2-зв'язувальні білки, або для полінуклеотидів, які гібридизуються в жорстких умовах із полінуклеотидами, які кодують hK2-зв'язувальні білки, за цим винаходом.

Полінуклеотиди, які гібридизуються в жорстких умовах, можуть гібридизуватися в умовах високої жорсткості. Термін «умови високої жорсткості» означає, що полінуклеотид специфічно

гібридизується з цільовою послідовністю (нуклеотидною послідовністю будь-якої з нуклеїнових кислот, описаних у цьому документі) у кількості, яка є очевидно сильнішою, ніж неспецифічна гібридизація. Умови високої жорсткості включають умови, які б відрізняли полінуклеотид із точною комплементарною послідовністю, або полінуклеотид, що містить лише кілька розрізнених невідповідностей із випадковою послідовністю, яка мала кілька невеликих ділянок (наприклад, 3-12 основ), які відповідали нуклеотидній послідовності. Такі невеликі ділянки комплементарності плавляться легше, ніж повнорозмірні послідовності 14-17 або більше основ, і гібридизація в умовах високої жорсткості дає змогу легко їх розрізнювати. Умови відносно високої жорсткості включали, наприклад, умови з низьким вмістом солі й/або високою температурою, які досягаються за приблизно 0,02-0,1 M NaCl або еквівалента за температур близько 50-70 °C. Такі умови високої жорсткості практично не витримують невідповідностей між нуклеотидною послідовністю й шаблоном або цільовим ланцюгом і особливо придатні для виявлення експресії будь-якого з описаних у цьому документі CAR. Як правило, вважається, що більш жорсткі умови можуть досягатися шляхом додавання більших об'ємів формаміду.

Полінуклеотидні послідовності за цим винаходом можна функціонально пов'язати з одним або більше регуляторними елементами, такими як промотор або енхансер, що забезпечує експресію нуклеотидної послідовності в призначеній для цього клітині-хазяїні. Полінуклеотидом може бути кДНК. Промотор може бути сильним, слабким, тканиноспецифічним, здатним до індукування або специфічним для стадії розвитку промотором. Приклади промоторів, які можна застосовувати, - це гіпоксантинфосфорибозилтрансферазний (HPRT), аденозиндеаміназний, піруваткіназний, бета-актиновий, людський міозиновий, людський гемоглобіновий, людський м'язовий креатиніновий тощо. Крім того, багато вірусних промоторів функціонують конститутивно в еукаріотичних клітинах і придатні для застосування з описаними варіантами здійснення. Такі вірусні промотори включають негайний ранній промотор цитомегаловірусу (CMV), ранній і пізній промотори SV40, промотор вірусу пухлини молочної залози мишей (MMTV), довгі кінцеві повтори (LTR) вірусу лейкозу Малоні, вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусу Епштейна - Барр (EBV), вірусу саркоми Рауса (RSV) й інших ретровірусів і промотор тимідинкінази вірусу простого герпесу. Також можна розглядати індуцибельні промотори, такі як металотіонеїновий промотор, промотор, який індукується тетрацикліном, промотор, який індукується доксицикліном, промотори, які містять один або більше інтерферон-стимульованих елементів відповіді (ISRE), як-от протеїнкіназу R 2',5'-олігоаденілатсинтетази, гени Mx, ADAR1 тощо.

У винаході також запропоновано вектор, який містить полінуклеотид за цим винаходом. У винаході також пропонується експресійний вектор, який містить полінуклеотид за цим винаходом. Такі вектори можуть бути плазмідними векторами, вірусними векторами, векторами для експресії бакуловірусів, векторами на основі транспозонів або будь-якими іншими векторами, придатними для введення синтетичного полінуклеотиду за цим винаходом у певний організм або генетичне середовище за допомогою будь-яких засобів. Полінуклеотиди, які кодують hK2-зв'язувальні білки за цим винаходом, можуть бути функціонально пов'язані з регуляторними послідовностями в експресійному (-их) векторі (-ах), які забезпечують експресію hK2-зв'язувальних білків. Такі регуляторні елементи можуть включати транскрипційний промотор, послідовності, які кодують відповідні рибосомні сайти зв'язування мРНК і послідовності, які керують термінацією транскрипції і трансляції. Експресійні вектори також можуть включати один або більше елементів, які не транскрибуються, таких як точка початку реплікації, придатні промотор і енхансер, зв'язані з геном, який потрібно експресувати, інші 5'- або 3'-фланкувальні послідовності, які не транскрибуються, 5'- або 3'-послідовності, які не транслюються (як-от потрібні зв'язувальні сайти рибосом), сайт поліаденілювання, донорні й акцепторні сайти сплайсингу або послідовності термінації транскрипції. Можна вводити точку початку реплікації, що надає здатність до реплікації в хазяїні.

Експресійні вектори можуть містити природні або неприродні міжнуклеотидні зв'язки або обидва типи зв'язків. Неприродні або змінені нуклеотиди або міжнуклеотидні зв'язки не перешкоджають транскрипції або реплікації вектора.

Після введення вектора у відповідного хазяїна цього хазяїна утримують в умовах, придатних для високого рівня експресії hK2-зв'язувальних білків за цим винаходом, які кодуються введеними полінуклеотидами. Послідовності керування транскрипцією і трансляцією в експресійних векторах, які будуть застосовуватися для трансформації клітин хребетних, можуть бути отримані з вірусних джерел. Типові вектори можуть бути сконструйовані так, як [описано в Okayama and Berg, 3 Mol. Cell. Biol. 280 (1983)].

Вектори за цим винаходом можуть також містити одну або більше ділянок внутрішньої посадки рибосоми (IRES). Включення послідовностей IRES у вектори злиття може бути

корисним для посилення експресії деяких білків. У деяких варіантах здійснення векторна система включатиме один або більше сайтів поліаденілювання (наприклад, SV40), які можуть перебувати вище або нижче від будь-якої з вищезазначених послідовностей неклеїнової кислоти. Векторні компоненти можуть бути суміжно зв'язані або розташовані таким чином, щоб забезпечити оптимальну відстань для експресії генних продуктів (тобто шляхом введення «спейсерних» нуклеотидів між відкритими рамками зчитування (ORF)) або можуть розташовуватися по-іншому. Елементи регулювання, такі як мотив IRES, також можуть бути розташовані так, щоб забезпечити оптимальну відстань для експресії.

Вектори за цим винаходом можуть бути круговими або лінійними. Вони можуть бути спеціально приготованими для того, щоб містити систему реплікації, функціональну в прокаріотичній або еукаріотичній клітині-хазяїні. Системи реплікації можуть бути отримані, наприклад, з ColE1, SV40, плазміди 2 μ, λ, вірусу папіломи великої рогатої худоби тощо.

Рекомбінантні експресійні вектори можуть бути сконструйовані або для тимчасової експресії, або для стабільної експресії, або для обох видів. Також рекомбінантні експресійні вектори можуть бути створені для конститутивної експресії або індуктивної експресії.

Крім того, рекомбінантні експресійні вектори можуть бути створені таким чином, щоб включати ген самогубства. У контексті цього документа термін «ген самогубства» стосується гена, який викликає загибель клітини, яка експресує ген самогубства. Геном самогубства може бути ген, який передає чутливість агенту, наприклад лікарському засобу, на клітину, у якій експресується ген, і приводить до загибелі клітини, коли клітина взаємодіє з агентом або піддається дії агента. Суїцидальні гени є відомими в цій сфері й включають, наприклад, ген тимідинкінази (TK) вірусу простого герпесу (HSV), цитозин-деамінази, пурин-нуклеозид-фосфорилази й нітроредуктази.

Вектори можуть також містити селективні маркери, добре відомі в цій галузі. Селективні маркери включають позитивний і негативний селективні маркери. Маркерні гени включають біоцидну стійкість, наприклад стійкість до антибіотиків, важких металів тощо, комплементарність в ауксотрофного хазяїна для забезпечення прототрофії тощо. Типові маркери включають гени резистентності до антибіотиків (наприклад, ген резистентності до неоміцину, ген резистентності до гігроміцину, ген резистентності до канаміцину, ген резистентності до тетрацикліну, ген резистентності до пеніциліну, ген резистентності до гістидинолу, ген резистентності до гістидинолу х), гени глутамінсинтази, HSV-TK, похідні HSV-TK для селекції ганцикловіром або ген бактеріальної пурин-нуклеозид-фосфорилази для селекції 6-метилпурином [Gadi et al., 7 Gene Ther. 1738–1743 (2000)]. Нуклеотидна послідовність, яка кодує селективний маркер або сайт клонування, може розташовуватися вище або нижче нуклеотидної послідовності, яка кодує поліпептид, що становить інтерес, або сайту клонування.

Прикладами векторів, які можна застосовувати, є бактеріальні: pBs, phagescript, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a [Stratagene, Ла-Хоя, штат Каліфорнія, США]; pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540 і pRIT5 [Pharmacia, м. Уппсала, Швеція]. Еукаріотичні: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG і pSVL (Pharmacia), pEE6.4 (Lonza) і pEE12.4 (Lonza). Додаткові вектори включають серію pUC [Fermentas Life Sciences, Глен-Берні, штат Меріленд], серію pBluescript [Stratagene, Ла-Хоя, штат Каліфорнія], серію Pet [Novagen, м. Медісон, штат Вісконсин], серію pGEX [Pharmacia Biotech, м. Уппсала, Швеція] і серію PEX [Clontech, м. Пало-Альто, штат Каліфорнія]. Можуть застосовуватися бактеріофагові вектори, такі як λGT10, λGT11, λEMBL4 і λNM1149 і λzapII (Stratagene). До прикладів рослинних експресійних векторів належать pBI01, pBI01.2, pBI121, pBI101.3 і pBIN19 (Clontech). До прикладів тваринних експресійних векторів належать pEUK-Cl, pMAM і pMAMneo (Clontech). Експресійний вектор може бути вірусним вектором, наприклад ретровірусним вектором, наприклад гамма-ретровірусним вектором.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 137.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 162.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 164.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 166.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 168.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 204.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 159.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 161.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 139.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 4, 5 або 6.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 75.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 138.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 163.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 165.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 167.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 169.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 205.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 140.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 160.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує VH із SEQ ID NO: 74.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує VH із SEQ ID NO: 1, 2 або 3.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, що кодує

VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169;
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2; або
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує поліпептид із SEQ ID NO: SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.

У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує поліпептид із SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151, 152, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422. 423, 424 або 425.

У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 354. У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 221. У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 360. У деяких варіантах здійснення у винаході пропонується вектор поліпептидні послідовності із SEQ ID NO: 354, 221 і 360.

У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид із SEQ ID NO: 367. У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид із SEQ ID NO: 303. У конкретному

варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид із SEQ ID NO: 373. У деяких варіантах здійснення вектор містить полінуклеотидні послідовності із SEQ ID NO: 367, 303 і 373.

У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 361. У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує поліпептидну послідовність із SEQ ID NO: 221. У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид, який кодує поліпетидну послідовність із SEQ ID NO: 362.

У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид із SEQ ID NO: 370. У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид із SEQ ID NO: 303. У конкретному варіанті здійснення вектор містить полінуклеотид із SEQ ID NO: 374.

У винаході також запропоновано клітину-хазяїна, яка містить один або більше векторів за цим винаходом. Термін «клітина-хазяїн» стосується клітини, у яку ввели вектор. Зрозуміло, що термін «клітина-хазяїн» призначений для позначення не тільки конкретної клітини, що є предметом обговорення, а й потомства такої клітини, а також стабільної клітинної лінії, утвореної з конкретної клітини, що є предметом обговорення. Оскільки в наступних поколіннях можуть відбуватися певні модифікації внаслідок або мутації, або впливів навколишнього середовища, таке потомство може не бути ідентичним вихідній клітині, але все ще буде включене в межі обсягу терміна «клітина-хазяїн», що застосовується в цьому документі. Такі клітини-хазяї можуть бути еукаріотичними клітинами, прокаріотичними клітинами, рослинними клітинами або клітинами архей. Прикладами прокаріотичних клітин-хазяїв є Escherichia coli, бацили, такі як Bacillus subtilis, і інші ентеробактерії, такі як Salmonella, Serratia й різноманітні види Pseudomonas. Для експресії також підходять інші мікроорганізми, як-от дріжджі. Прикладами відповідних дріжджових клітин-хазяїв є Saccharomyces (наприклад, S. cerevisiae) і Pichia. Прикладами еукаріотичних клітин є клітини ссавців, комах, птахів або інші клітини тваринного походження. Еукаріотичні клітини ссавців включають імортализовані клітинні лінії, такі як гібридоми або мієломні клітинні лінії, як-от мишачі клітинні лінії SP2/0 [Американська колекція типових культур (ATCC), м. Манассас, штат Вірджинія, США CRL-1581], NS0 [Європейська колекція клітинних культур (ECACC), м. Солсбері, графство Вілтшир, Сполучене Королівство, ECACC № 85110503), FO (ATCC CRL-1646) і Ag653 (ATCC CRL-1580]. Прикладом мієломної клітинної лінії є [U266 (ATTC CRL-TIB-196)]. Інші придатні клітинні лінії включають отримані з яєчника китайського хом'яка (CHO), такі як CHO-K1SV [Lonza Biologics, м. Вокерсвіль, штат Меріленд, США], CHO-K1 (ATCC CRL-61) або DG44.

У винаході також пропонується спосіб отримання hK2-зв'язувального білка за цим винаходом, який включає культивування клітини-хазяїна за цим винаходом в умовах, за яких відбувається експресія hK2-зв'язувального білка, і виділення hK2-зв'язувального білка, виробленого клітиною-хазяїном. Способи отримання білків і їх очищення відомі. Після синтезу (хімічного або рекомбінантного) hK2-зв'язувальні білки можна очищувати відповідно до стандартних процедур, включно з преципітацією сульфатом амонію, афінними колонками, колонковою хроматографією, очищенням високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ), гель-електрофорезом тощо [див. загалом Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, N.Y., (1982)]. Білок, який є предметом обговорення, може бути по суті чистим, наприклад чистим на щонайменше від приблизно 80 % до 85 %, чистим на щонайменше від приблизно 85 % до 90 %, чистим на щонайменше від приблизно 90 % до 95 %, чистим на щонайменше від приблизно 98 % до 99 % або більше, наприклад вільним від забруднювачів, таких як клітинний детрит, макромолекули тощо, крім білка, який є предметом обговорення.

Полінуклеотиди, які кодують hK2-зв'язувальні білки за цим винаходом, можна вбудовувати у вектори з застосуванням стандартних способів молекулярної біології. Трансформацію клітини-хазяїна, культивування, експресію й очищення антитіла виконують із застосуванням добре відомих способів.

Для отримання полінуклеотидів за цим винаходом можна застосовувати модифіковані нуклеотиди. До прикладів модифікованих нуклеотидів належать 5-фторурацил, 5-бромурацил, 5-хлороурацил, 5-йодоурацил, гіпоксантин, ксантин, 4-ацетилцитозин, 5-(карбоксигідроксиметил)урацил, карбоксиметиламінометил-2-тіуридин, 5-карбоксиметиламінометилурацил, дигідроурацил, N^6-заміщений аденін, 7-метилгуанін, 5-метиламінометилурацил, 5-метоксиамінометил-2-тіоурацил, бета-D-манозилквеозин, 5″-метоксикарбоксиметилурацил, 5-метоксиурацил, 2-метилтіо-N^6-ізопентеніладенін, урацил-5-оксиоцтова кислота (v), вибутоксозин, псевдоурацил, квеозин, бета-D-галактозилквеозин, інозин, N^6-ізопентиладенін, 1-метилгуанін, 1-метилінозин, 2,2-диметилгуанін, 2-метиладенін, 2-метилгуанін, 3-метилцитозин, 5-метилцитозин, 2-тіоцитозин, 5-метил-2-тіоурацил, 2-тіоурацил,

4-тіоурацил, 5-метилурацил, метиловий ефір урацил-5-оксиоцтової кислоти, 3-(3-аміно-3-N-2-карбоксипропіл) урацил і 2,6-діамінопурин.

Фармацевтичні композиції/введення

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить hK2-зв'язувальний білок за цим винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить мультиспецифічний білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

У винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

Для терапевтичного застосування hK2-зв'язувальний білок за цим винаходом можна отримувати у вигляді фармацевтичних композицій, які містять ефективну кількість антитіла як активного інгредієнта у фармацевтично прийнятному носії. Термін «носій» стосується розчинника, ад'юванта, допоміжної речовини або носія, з яким вводять антитіло за цим винаходом. Такі носії можуть бути рідинами, такими як вода й олії, у тому числі олії з нафти, тваринного, рослинного або синтетичного походження, як-от арахісова олія, соєва олія, мінеральна олія, кунжутна олія тощо. Наприклад, можна застосовувати 0,4 % фізіологічний розчин і 0,3 % гліцин. Ці розчини повинні бути стерильними й загалом не містити твердих частинок. Їх можна стерилізувати за допомогою загальноприйнятих, добре відомих методик стерилізації (наприклад, фільтрації). Композиції можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, потрібні для наближення до фізіологічних умов, як-от агенти, що коригують рівень pH, і буферні агенти, стабілізувальні агенти, загущувачі, ковзні агенти й барвники тощо. Концентрація антитіл за цим винаходом у такій фармацевтичній композиції може змінюватися від менш ніж приблизно 0,5 %, як правило, до щонайменше приблизно 1 %, до 15 або 20 % за масою, і її можна вибирати передусім з огляду на потрібну дозу, об'єми рідини, в'язкість тощо відповідно до вибраного способу введення. Відповідні носії й препарати включно з іншими білками людини, наприклад сироватковим альбуміном людини, [описані, наприклад, у Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, див. особливо стор. 958–989].

Спосіб введення hK2-зв'язувального білка за цим винаходом може бути будь-яким відповідним способом, таким як парентеральне введення, наприклад внутрішньошкірне, внутрішньом'язове, внутрішньоочеревинне, внутрішньовенне або підшкірне, через слизові оболонки (пероральне, інтраназальне, інтравагінальне, ректальне), або іншими засобами, визнаними фахівцями й відомими в цій галузі.

У варіантах здійснення цього винаходу клітини, що експресують CAR, можуть бути представлені в композиціях, наприклад придатній (-их) фармацевтичній (-их) композиції (-ях), що містять клітини, які експресують CAR, і фармацевтично прийнятний носій. В одному аспекті цей винахід передбачає фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість лімфоцита, який експресує один або більше описаних CAR, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть містити клітину, що експресує CAR, наприклад сукупність клітин, що експресують CAR, як описано в цьому документі, у комбінації з одним або більше фармацевтично або фізіологічно прийнятними носіями, допоміжними речовинами або розчинниками. Термін «фармацевтично прийнятний носій» може являти собою інгредієнт у фармацевтичній композиції, який не є активним інгредієнтом і який є нетоксичним для суб'єкта.

Фармацевтично прийнятний носій може включати буфер, допоміжну речовину, стабілізатор або консервант. Прикладами фармацевтично прийнятних носіїв є розчинники, дисперсійні середовища, оболонки, антибактеріальні й протигрибкові агенти, ізотонічні агенти й агенти, що сповільнюють абсорбцію, тощо, які є фізіологічно сумісними, такі як солі, буфери, антиоксиданти, сахариди, водні й безводні носії, консерванти, зволожувальні агенти, поверхнево-активні речовини, або емульгатори, або їхні комбінації. Кількість фармацевтично прийнятного (-их) носія (-їв) у фармацевтичних композиціях можна визначити експериментально

на основі активності носія (-їв) і бажаних характеристик препарату, таких як стабільність і/або мінімальне окислення. Термін «фармацевтично прийнятний» у контексті цього документа відносно фармацевтичних композицій означає схвалення регуляторним органом федерального уряду або уряду штату, або присутність у переліку Фармакопеї США або іншої загальновизнаної фармакопеї для застосування для лікування тварин і/або людей.

Спосіб лікування й застосування

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові, який цього потребує, протягом часу, достатнього для лікування раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку, за якого експресується hK2

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості імунокон'югату, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб введення генетично модифікованої Т-клітини, яка експресує CAR, для лікування суб'єкта, який має рак або ризик виникнення раку, з застосуванням інфузії лімфоцитів.

У щонайменше одному варіанті здійснення під час лікування застосовують інфузію аутологічних лімфоцитів. Аутологічні PBMC збирають у суб'єкта, який потребує лікування, а Т-клітини активують і розширюють, застосовуючи способи, описані в цьому документі й відомі в галузі, і потім вводять шляхом інфузії назад суб'єкту.

В одному аспекті цей винахід загалом стосується лікування суб'єкта з ризиком розвитку раку. Винахід також включає лікування злоякісного або аутоімунного захворювання, за якого проведення хіміотерапії і/або імунотерапії приводить до значної імуносупресії в суб'єкта, у такий спосіб підвищуючи ризик розвитку раку у суб'єкта.

У винаході також пропонується спосіб лікування неонкологічного стану у суб'єкта з ризиком розвитку онкологічного стану, який включає введення суб'єктові для лікування неонкологічного стану антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, за цим винаходом.

У винаході також пропонується спосіб лікування неонкологічного стану у суб'єкта з ризиком розвитку онкологічного стану, який включає введення суб'єктові для лікування неонкологічного стану білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом.

У винаході також пропонується спосіб лікування неонкологічного стану у суб'єкта з ризиком розвитку онкологічного стану, який включає введення суб'єктові для лікування неонкологічного стану мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом.

У винаході також пропонується спосіб лікування неонкологічного стану у суб'єкта з ризиком розвитку онкологічного стану, який включає введення суб'єктові для лікування неонкологічного стану імунокон'югату за цим винаходом.

У винаході також пропонується спосіб лікування неонкологічного стану у суб'єкта з ризиком розвитку онкологічного стану, який включає введення суб'єктові для лікування неонкологічного стану фармацевтичної композиції за цим винаходом.

У винаході також пропонується спосіб лікування неонкологічного стану у суб'єкта з ризиком розвитку онкологічного стану, який включає введення суб'єктові для лікування неонкологічного стану CAR за цим винаходом.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт із ризиком розвитку онкологічного стану має збільшену передміхурову залозу.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт із ризиком розвитку онкологічного стану має доброякісну гіперплазію передміхурової залози (BPH).

У деяких варіантах здійснення суб'єкт із ризиком розвитку онкологічного стану має і високий рівень ПСА за відсутності діагностованого раку передміхурової залози.

У винаході також пропонується спосіб профілактики в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для профілактики раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб профілактики в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для профілактики раку, за якого експресується hK2

У винаході також пропонується спосіб профілактики в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для профілактики раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб профілактики в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для профілактики раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб профілактики в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості імунокон'югату, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для профілактики раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб профілактики в суб'єкта раку, за якого експресується hK2, який включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для профілактики раку, за якого експресується hK2.

У винаході також пропонується спосіб зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2, у суб'єкта, який включає введення антигензв'язувального домену, який зв'язує hK2, за цим винаходом, суб'єктові протягом часу, достатнього для зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2.

У винаході також пропонується спосіб зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2, у суб'єкта, який включає введення білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом, суб'єктові протягом часу, достатнього для зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2.

У винаході також пропонується спосіб зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2, у суб'єкта, який включає введення мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом, суб'єктові протягом часу, достатнього для зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2.

У винаході також пропонується спосіб зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2, у суб'єкта, який включає введення CAR, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, за цим винаходом, суб'єктові протягом часу, достатнього для зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2.

У винаході також пропонується спосіб зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2, у суб'єкта, який включає введення імунокон'югату за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2.

У винаході також пропонується спосіб зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2, у суб'єкта, який включає введення фармацевтичної композиції за цим винаходом суб'єктові протягом часу, достатнього для зниження кількості пухлинних клітин, які експресують hK2.

У деяких варіантах здійснення рак, за якого експресується hK2, - це рак передміхурової залози.

У деяких варіантах здійснення рак, за якого експресується hK2, - це рак, який походить від раку передміхурової залози.

У деяких варіантах здійснення рак, за якого експресується hK2, метастазував у кістку.

У деяких варіантах здійснення рак, за якого експресується hK2, - це рак молочної залози.

У деяких варіантах здійснення рак, за якого експресується hK2, - це андроген-рецептор-позитивний рак молочної залози.

У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози або будь-яку їхню комбінацію.

У деяких варіантах здійснення рак молочної залози являє собою рецидивний, рефрактерний або злоякісний рак молочної залози або будь-яку їхню комбінацію.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку передміхурової залози, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку передміхурової залози, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить

VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169;
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2; або
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку передміхурової залози, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку передміхурової залози, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку молочної залози, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку молочної залози, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить

VH із SEQ ID NO: 137 і VL із SEQ ID NO: 138;
VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163;
VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165;
VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 167;
VH із SEQ ID NO: 168 і VL із SEQ ID NO: 169;
VH із SEQ ID NO: 204 і VL із SEQ ID NO: 205;
VH із SEQ ID NO: 159 і VL із SEQ ID NO: 160;
VH із SEQ ID NO: 161 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 139 і VL із SEQ ID NO: 140;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 2;
VH із SEQ ID NO: 4 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 5 і VL із SEQ ID NO: 3;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 1;
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 2; або
VH із SEQ ID NO: 6 і VL із SEQ ID NO: 3.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку молочної залози, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку молочної залози, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,

23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 або 409.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку передміхурової залози, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку передміхурової залози, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить:

HCDR1 із SEQ ID NO: 116, HCDR2 із SEQ ID NO: 117, HCDR3 із SEQ ID NO: 118, LCDR1 із SEQ ID NO: 119, LCDR2 із SEQ ID NO: 120 і LCDR3 із SEQ ID NO: 121;

HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 260; або

HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку передміхурової залози, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку передміхурової залози, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить:

VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 249; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 250; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 252; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 253; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 254; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 157.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку молочної залози, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку молочної залози, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить:

HCDR1 із SEQ ID NO: 116, HCDR2 із SEQ ID NO: 117, HCDR3 із SEQ ID NO: 118, LCDR1 із SEQ ID NO: 119, LCDR2 із SEQ ID NO: 120 і LCDR3 із SEQ ID NO: 121;

HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 260; або

HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

У винаході також пропонується спосіб лікування в суб'єкта раку молочної залози, який включає введення терапевтично ефективної кількості мультиспецифічного білка, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, суб'єктові протягом часу, достатнього для лікування раку молочної залози, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить:

VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 249; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 250; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 252; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 253; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 254; або

VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 157.

В одному аспекті цього винаходу пропонуються способи профілактики раку, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, кількості лімфоцита, що експресує один або більше описаних CAR.

В одному аспекті цього винаходу пропонуються способи лікування суб'єкта, що має рак, які включають введення терапевтично ефективної кількості лімфоцита, що експресує один або більше описаних CAR, суб'єкту, який цього потребує, у результаті чого лімфоцит викликає або модулює загибель ракових клітин у суб'єкта.

В іншому аспекті цього винаходу пропонуються способи зменшення пухлинного навантаження в суб'єкта, що має рак, які включають введення терапевтично ефективної кількості лімфоцита, що експресує один або більше описаних у цьому документі CAR, суб'єкту,

який цього потребує, у результаті чого лімфоцит викликає загибель ракових клітин у суб'єкта. В одному аспекті цього винаходу пропонуються способи підвищення рівня виживання суб'єкта, що має рак, які включають введення терапевтично ефективної кількості лімфоцита, що експресує один або більше описаних CAR, суб'єкту, який цього потребує, у результаті чого термін виживання суб'єкта збільшується. Як правило, лімфоцити, що експресують CAR, викликають загибель ракових клітин у суб'єкта й приводять до зменшення або ліквідації пухлинних/ракових клітин у суб'єкта. Необмежувальний перелік видів раку, включно з метастатичними ураженнями, на які може бути націлене лікування, включає рак передміхурової залози й рак молочної залози, а також їхні комбінації. В одному варіанті здійснення рак, який підлягає лікуванню в суб'єкта, являє собою рак передміхурової залози й рак молочної залози.

В одному аспекті способи, описані в цьому документі, можна застосовувати для лікування неонкологічних станів з ризиком розвитку онкологічних станів, таких як, наприклад, збільшена передміхурова залоза й високий рівень ПСА за відсутності діагностованого раку передміхурової залози.

В одному аспекті пропонуються способи лікування суб'єкта, який має рак, які включають введення терапевтично ефективної кількості лімфоцита, який експресує CAR, де CAR має позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язує антиген hK2, суб'єктові, який цього потребує, у результаті чого лімфоцит індукує загибель ракових клітин у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення щонайменше один із CAR містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається із SEQ ID NO: 46–61.

В одному аспекті описано спосіб вибіркового знищення ракової клітини, де вказаний спосіб включає взаємодію ракової клітини з лімфоцитом, що експресує один або більше описаних CAR, у результаті чого лімфоцит спричиняє загибель ракової клітини. Необмежувальний перелік ракових клітин, включно з метастатичними раковими клітинами, на які може бути націлене лікування, включає рак передміхурової залози і його комбінації. В одному варіанті здійснення ракова клітина являє собою клітину раку передміхурової залози.

У разі вказівки на терапевтично ефективну кількість точна кількість CAR або CAR-T-клітин за цим винаходом, які будуть вводити, може визначатися лікарем з урахуванням індивідуальних відмінностей у віці, вазі, розмірі пухлини, ступені зараження або метастазування, а також стані суб'єкта. Загалом можна стверджувати, що фармацевтичну композицію, яка містить Т-клітини, описану в цьому документі, можна вводити в дозі від приблизно 10^4 до приблизно 10^{10} клітин/кг маси тіла, у деяких випадках від приблизно 10^5 до приблизно 10^6 клітин/кг маси тіла, включно з усіма цілими числами в межах цих діапазонів. У деяких варіантах здійснення фармацевтичну композицію, яка містить Т-клітини, описану в цьому документі, можна вводити в дозі приблизно 10^6 клітин/кг маси тіла. Т-клітинні композиції також можуть вводитися у вказаних дозах кілька разів. Клітини можна вводити за допомогою методик інфузії, які широко відомі в імунотерапії [див., наприклад, Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988].

Системи доставки, які застосовують у контексті CAR-T за цим винаходом, можуть включати системи доставки з повільним вивільненням, затриманим вивільненням і безперервним вивільненням таким чином, щоб доставка композицій Т-клітин відбувалася до підвищення чутливості місця, яке потрібно лікувати, і за достатній проміжок часу для цього. Композиція може застосовуватися спільно з іншими терапевтичними агентами або терапіями. Такі системи можуть допомогти уникнути повторного введення композиції, у такий спосіб збільшуючи зручність для суб'єкта й лікаря, і зокрема можуть бути придатними для певних композицій за варіантами здійснення цього винаходу.

Фахівцям у цій галузі доступно й відомо багато видів систем доставки. До них належать полімерні основні системи, такі як полі(лактид-гліколід), кополіоксалати, поліамідоестери, поліортоестери, полікапролактони, поліоксимасляна кислота й поліангідриди. Мікрокапсули вищезазначених полімерів, що містять лікарські засоби, описані, наприклад, у [патенті США № 5075109]. Системи доставки також включають неполімерні системи, які є ліпідами, включно зі стеринами, такими як холестерин, естери холестерину, а також жирні кислоти або нейтральні жири, такі як моно-, ди- і тригліцериди; силастичні системи; системи на основі пептидів; гідрогелеві системи вивільнення; воскові покриття; пресовані таблетки, у яких застосовують звичайні зв'язувальні речовини й допоміжні речовини; частково злиті імпланти; тощо. Конкретні приклади включають, серед іншого: (a) ерозійні системи, у яких активна композиція міститься у формі в межах матриксу, такого як описано в [патентах США № 4,452,775; № 4,667,014; № 4,748,034; і № 5,239,660 і (b) дифузні системи], у яких активний компонент проникає з контрольованою швидкістю з полімеру, як описано в [патентах США № 3,854,480 і № 3,832,253]. Крім того, можуть застосовуватися системи доставки обладнання на основі насосів, деякі з яких пристосовані для імплантації.

У деяких аспектах рекомендовано вводити суб'єкту активовані Т-клітини, після чого здійснювати повторний забір крові (або проводити аферез), активувати Т-клітини відповідно до цього винаходу й повторно вливати суб'єкту вказані активовані й розмножені Т-клітини. Цей процес може здійснюватися багаторазово кожні кілька тижнів. У певних аспектах Т-клітини можуть бути активовані з узятих зразків крові об'ємом від 10 куб. см до 400 куб. см. У певних аспектах Т-клітини активуються з узятих зразків крові 20 куб. см, 30 куб. см, 40 куб. см, 50 куб. см, 60 куб. см, 70 куб. см, 80 куб. см, 90 куб. см або 100 куб. см.

Введення CAR-Т-клітин і композицій може здійснюватися будь-яким чином, наприклад парентерально або непарентерально, у тому числі шляхом інгаляції аерозолю, ін'єкції, інфузії, ковтання, переливання, імплантації або трансплантації. Наприклад, CAR-Т-клітини й композиції, описані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту трансартеріально, внутрішньошкірно, підшкірно, інтратуморально, інтрамедулярно, інтранодально, внутрішньом'язово, шляхом внутрішньовенної (в/в) ін'єкції або внутрішньоочеревинно. В одному аспекті композиції за цим винаходом вводять шляхом в/в ін'єкції. В одному аспекті композиції за цим винаходом вводять суб'єкту шляхом внутрішньошкірної або підшкірної ін'єкції. Композиції Т-клітин можуть вводитися, наприклад, безпосередньо в пухлину, лімфатичний вузол, тканину, орган або місце зараження.

Введення може бути аутологічним або неаутологічним. Наприклад, імунореактивні клітини, які експресують CAR людини, специфічний до калікреїну-2 (наприклад, hK2), можна отримувати в одного суб'єкта й вводити одному й тому самому суб'єктові або іншому сумісному суб'єктові. Т-клітини за цим винаходом, отримані з периферичної крові, або розмножені Т-клітини (наприклад, отримані в умовах in vivo, ex vivo або in vitro) можна вводити шляхом, наприклад, внутрішньовенної ін'єкції, локалізованої ін'єкції, системної ін'єкції, введення через катетер або парентерального введення.

У конкретних варіантах здійснення суб'єктам можуть проводити лейкоферез, за якого здійснюється збір, збагачення або виснаження лейкоцитів в умовах ex vivo з метою відбору й/або виділення клітин, які становлять інтерес, наприклад Т-клітин. Такі виділені Т-клітин можуть бути розмножені способами, відомими в галузі, і оброблені таким чином, що може вводитися одна або більше конструкцій CAR за цим винаходом, у такий спосіб утворюючи CAR-Т-клітину. Суб'єкти, які цього потребують, можуть зрештою проходити стандартне лікування високими дозами хіміотерапії з наступною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові. У певних аспектах після або одночасно з трансплантацією суб'єкти отримують інфузію розмножених CAR-Т-клітин. В одному аспекті розмножені клітини вводять перед хірургічним втручанням або відразу після нього.

Доза, яку вводять пацієнту, що має злоякісну пухлину, є достатньою для полегшення або хоча б часткового пригнічення захворювання, що підлягає лікуванню («терапевтично ефективна кількість»). Дози за вищезазначеним способами лікування, які мають вводити суб'єкту, будуть відрізнятися залежно від точного характеру стану, що підлягає лікуванню, і отримувача лікування. Визначення нормативних доз для введення людині може здійснюватися згідно із загальноприйнятими практиками, що застосовуються в цій галузі.

CAR-Т-клітини за цим винаходом можна піддавати розмноженню Т-клітин в умовах in vivo, і вони можуть утворювати hK2-специфічні клітини пам'яті, які зберігаються на високих рівнях протягом тривалого часу в крові й кістковому мозку. У деяких випадках CAR-Т-клітини за цим винаходом, які вводять суб'єктові шляхом інфузії, можуть усувати ракові клітини, наприклад клітини раку передміхурової залози, в умовах in vivo в суб'єктів із хіміорезистентним раком на пізніх стадіях.

В одному варіанті здійснення CAR за цим винаходом вводять у Т-клітини, наприклад із застосуванням транскрипції в умовах in vitro, і суб'єкт (наприклад, людина) отримує початкову дозу CAR-Т-клітин за цим винаходом і одну або більше наступних доз CAR-Т-клітин, причому одну або більше наступних доз вводять менше ніж через 15 днів, наприклад через 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 або 2 дні після попередньої дози. В одному варіанті здійснення більше ніж одну дозу CAR-Т-клітин вводять суб'єкту (наприклад, людині) на тиждень, наприклад 2, 3 або 4 дози CAR-Т-клітин на тиждень. В одному варіанті здійснення суб'єкт отримує більше ніж одну дозу клітин CAR-Т на тиждень (наприклад, 2, 3 або 4 дози на тиждень) (у цьому документі це також називається циклом), за яким іде тиждень без введення клітин CAR-Т, і потім суб'єкту вводять одну або більше додаткових доз клітин CAR-Т (наприклад, більше ніж одне введення клітин CAR-Т на тиждень). В іншому варіанті здійснення суб'єкт отримує більше ніж один цикл CAR-Т-клітин, й інтервал між кожним циклом становить менше ніж 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 або 3 днів. В одному варіанті здійснення CAR-Т-клітини вводять через день по 3 введення на тиждень. В

одному варіанті здійснення CAR-T-клітини вводять щонайменше протягом двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми й більше тижнів.

В одному варіанті здійснення введення можна повторювати через один день, два дні, три дні, чотири дні, п'ять днів, шість днів, один тиждень, два тижні, три тижні, один місяць, п'ять тижнів, шість тижнів, сім тижнів, два місяці, три місяці, чотири місяці, п'ять місяців, шість місяців або довше. Повторні курси лікування також можливі як довготривале введення. Повторне введення може бути в тій самій дозі або в іншій дозі.

CAR-T-клітини можна вводити в способах за винаходом як підтримувальну терапію, наприклад один раз на тиждень упродовж періоду тривалістю 6 місяців або більше.

В одному варіанті здійснення CAR-T-клітини отримують із застосуванням лентивірусних векторів, таких як лентивірус. CAR-T-клітини, які отримують із застосуванням таких вірусних векторів, загалом матимуть стабільну експресію CAR.

В одному варіанті здійснення CAR-T-клітини тимчасово експресують вектори CAR протягом 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 днів після трансдукції. Тимчасова експресія CAR може залежати від доставки РНК з вектором CAR. В одному варіанті здійснення РНК CAR трансдукується в Т-клітину шляхом електропорації.

Якщо пацієнт перебуває під високим ризиком розвитку реакції антитіл проти CAR під час проходження тимчасової терапії CAR (наприклад, таких, що генеруються трансдукціями РНК), перерви між інфузіями CAR-T не повинні тривати більше ніж десять–чотирнадцять днів.

Комбіновані терапії

hK2-зв'язувальні білки за цим винаходом можна вводити в комбінації із щонайменше одним додатковим терапевтичним засобом.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий терапевтичний засіб являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, антиандрогенну терапію, або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

У деяких варіантах здійснення доставка одного лікарського засобу триває, коли розпочинається доставка другого, таким чином термін введення перекривається. Іноді це явище називають «одночасною» або «паралельною доставкою». В інших варіантах здійснення доставка одного лікарського засобу закінчується до початку доставки іншого лікарського засобу. У деяких варіантах здійснення будь-якого випадку лікування є більш ефективним завдяки комбінованому введенню. Наприклад, другий лікарський засіб є більш ефективним; наприклад, аналогічний ефект спостерігається за меншої кількості другого лікарського засобу, або другий лікарський засіб зменшує симптоми більшою мірою, ніж спостерігалося б, якби другий лікарський засіб вводили за відсутності першого лікарського засобу, або аналогічна ситуація спостерігається з першим лікарським засобом. У деяких варіантах здійснення доставка здійснюється таким чином, що зменшення симптому або іншого параметра, пов'язаного з розладом, є більшим, ніж таке, що спостерігалося б у разі доставки одного лікарського засобу за відсутності іншого. Ефект двох лікарських засобів може бути частково адитивним, повністю адитивним або перевищувати адитивний. Доставка може здійснюватися таким чином, що ефект першого прийнятого лікарського засобу досі можна спостерігати під час доставки другого.

В одному варіанті здійснення інші терапевтичні агенти, такі як фактори, можна вводити до, після або під час (одночасно з) уведення hK2-зв'язувальних білків, наприклад CAR-T-клітин, включно, серед іншого, з інтерлейкінами, а також колонієстимулювальними факторами, як-от G-, M- і GM-CSF, а також інтерферонами.

Описані в цьому документі hK2-зв'язувальні білки, такі як клітина, що експресує CAR, і щонайменше один додатковий терапевтичний агент можна вводити одночасно в складі тієї самої або окремої композиції або послідовно. У разі послідовного введення описані в цьому документі hK2-зв'язувальні білки, наприклад клітину, що експресує CAR, можна вводити першою, і додатковий агент можна вводити другим, або порядок введення може бути оберненим.

У додаткових варіантах здійснення описані в цьому документі hK2-зв'язувальні білки, такі як клітини, що експресують CAR, можна застосовувати в схемі лікування в поєднанні з хірургічним втручанням, опроміненням, хіміотерапією, імуносупресивними агентами, антитілами або іншими імуноаблятивними агентами. В іншому варіанті здійснення описані в цьому документі hK2-зв'язувальні білки, такі як клітини, що експресують CAR, можна застосовувати в комбінації з антиандрогенним лікуванням. В одному варіанті здійснення суб'єкту можна вводити агент, який посилює активність клітини, що експресує CAR. Наприклад, в одному варіанті здійснення агентом може бути агент, який пригнічує інгібувальну молекулу.

ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ БІСПЕЦИФІЧНИХ АНТИТІЛ

Нижче наведені варіанти здійснення біспецифічних антитіл до hk2/CD3 за цим винаходом.

KLCB91

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 275, 258, 259 і 261 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 136, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 351, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

KLCB105

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 63, 65, 66, 67, 69 і 71 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 136, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 351, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

KLCB95

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 134, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 352, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

KLCB96

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145 і 146 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 134, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 352, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

KLCB170

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 325, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 353, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

KLCB80

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2,

HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

KLCB81

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 183, 184, 185, 186 і 187 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 166 і VL із SEQ ID NO: 444, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 355 LC1 із SEQ ID NO: 223 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

KLCB113

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 і 181 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 164 і VL із SEQ ID NO: 165, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 356, LC1 із SEQ ID NO: 222 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

KLCB281

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 188, 189, 190, 191, 192 і 193 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 325, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 353, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

KLCB174

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 116, 117, 118, 119, 120 і 121 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 316, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 357, HC2 із SEQ ID NO: 359 і LC2 із SEQ ID NO: 272.

KLCB153

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 206, 207, 208, 182, 470, 209 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить scFv із SEQ ID NO: 316, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 151. Згідно з одним варіантом

здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 357, HC2 із SEQ ID NO: 358 і LC2 із SEQ ID NO: 267.

KLCB245

Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить перший домен, який зв'язує hK2, і другий домен, який зв'язує CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно. Згідно з одним варіантом здійснення перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331. Згідно з одним варіантом здійснення виділений білок антитіла до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

Приклади нижче наведені для додаткового опису деяких варіантів здійснення, розкритих у цьому документі. Приклади призначені для ілюстрації, а не для обмеження розкритих варіантів здійснення.

ПРОНУМЕРОВАНІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

У цьому винаході також пропонуються наведені нижче пронумеровані варіанти здійснення:

1. Виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує пов'язану з калікреїном пептидазу 2 (hK2), де вказаний антигензв'язувальний домен містить HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно.

2. Виділений білок за варіантом здійснення 1, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, або щонайменше на 99 %, або на 100 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162.

3. Виділений білок за варіантом здійснення 2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162.

4. Виділений білок за будь-яким із варіантів здійснення 1–3, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

5. Виділений білок за варіантом здійснення 4, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 163.

6. Виділений білок за будь-яким із варіантів здійснення 1–5, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, являє собою Fab.

7. Виділений білок за будь-яким із варіантів здійснення 1–6, де білок кон'югований із функціональною групою, яка продовжує період напіввиведення, де функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою імуноглобулін (Ig), фрагмент Ig, константну ділянку Ig або фрагмент константної ділянки Ig.

8. Виділений білок за варіантом здійснення 7, де константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig містить щонайменше одну мутацію, яка приводить до зниженого зв'язування білка з рецептором Fcγ (FcγR), де, необов'язково, мутації, які приводять до зниження зв'язування білка з FcγR, являють собою L234A_L235A_D265S.

9. Виділений білок за варіантом здійснення 7 або 8, де білок містить щонайменше одну мутацію в домені CH3 константної ділянки Ig, де, необов'язково, мутації в домені CH3 константної ділянки Ig являють собою T350V_T366L_K392L_T394W.

10. Виділений білок за будь-яким із варіантів здійснення 7-9, де константна ділянка важкого ланцюга IgG містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 378.

11. Виділений білок за варіантом здійснення 9, де константна ділянка важкого ланцюга IgG містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 378.

12. Виділений білок за будь-яким із варіантів здійснення 7-11, де константна ділянка легкого ланцюга IgG містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 309.

13. Виділений білок за варіантами здійснення 12, де константна ділянка легкого ланцюга IgG містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 309.

14. Виділений білок за будь-яким із варіантів здійснення 1-13, де виділений білок містить HC, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична SEQ ID NO: 354.

15. Виділений білок за варіантом здійснення 14, де виділений білок містить HC із SEQ ID NO: 354.

16. Виділений білок за будь-яким із варіантів здійснення 1-15, де виділений білок містить LC, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична SEQ ID NO: 221.

17. Виділений білок за варіантом здійснення 16, де виділений білок містить LC із SEQ ID NO: 221.

18. Виділений білок за будь-яким із варіантів здійснення 1-17, де виділений білок являє собою мультиспецифічний білок.

19. Виділений білок за варіантом здійснення 18, де мультиспецифічний білок являє собою біспецифічний білок.

20. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 18 або 19, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує антиген на лімфоциті.

21. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 20, де лімфоцит являє собою Т-клітину.

22. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 21, де Т-клітина являє собою Т-клітину $CD8^+$.

23. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 22, де лімфоцит являє собою природну клітину-кілера (NK).

24. Мультиспецифічний білок за будь-яким із варіантів здійснення 20-23, де антиген на лімфоциті являє собою CD3, CD3 епсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 або NKG2C.

25. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 24, де де антиген на лімфоциті являє собою CD3ε.

26. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 25, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить

a. ділянку 1, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR1) із SEQ ID NO: 116, HCDR2 із SEQ ID NO: 117, HCDR3 із SEQ ID NO: 118, ділянку 1, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR1) із SEQ ID NO: 119, LCDR2 із SEQ ID NO: 120 і LCDR3 із SEQ ID NO: 121; або

b. VH із SEQ ID NO: 122 і VL із SEQ ID NO: 123.

27. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 25, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 157.

28. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 25, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить

a. ділянку 1, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR1) із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, ділянку 1, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR1) із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 260; або

b. HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261; або

c. VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 249; або

d. VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 250; або

e. VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 251; або

f. VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 252; або

g. VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 253; або

h. VH із SEQ ID NO: 248 і VL із SEQ ID NO: 254.

29. Мультиспецифічний білок за будь-яким із варіантів здійснення 25, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить HCDR1 із SEQ ID NO: 255, HCDR2 із SEQ ID NO: 256, HCDR3 із SEQ ID NO: 257, LCDR1 із SEQ ID NO: 258, LCDR2 із SEQ ID NO: 259 і LCDR3 із SEQ ID NO: 261.

30. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 29, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 248.

31. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 30, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить VH із SEQ ID NO: 248.

32. Мультиспецифічний білок за будь-яким із варіантів здійснення 29–31, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 251.

33. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 32, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить VH із SEQ ID NO: 251.

34. Мультиспецифічний білок за будь-яким із варіантів здійснення 25-33, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, являє собою scFv.

35. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 34, де scFv щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

36. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 35, де scFv являє собою scFv із SEQ ID NO: 331.

37. Мультиспецифічний білок за будь-яким із варіантів здійснення 25-36, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує антиген на лімфоциті, кон'югований із функціональною групою, яка продовжує період напіввиведення, де функціональна група, яка продовжує період напіввиведення, являє собою імуноглобулін (Ig), фрагмент Ig, константну ділянку Ig або фрагмент константної ділянки Ig.

38. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 37, де константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig містить щонайменше одну мутацію, яка приводить до зниженого зв'язування білка з рецептором Fcγ (FcγR), де, необов'язково, мутації, які приводять до зниження зв'язування білка з FcγR, являють собою L234A_L235A_D265S.

39. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 37 або 38, де білок містить щонайменше одну мутацію в домені CH3 константної ділянки Ig, де, необов'язково, мутації в домені CH3 константної ділянки Ig являють собою T350V_L351Y_F405A_Y407V.

40. Мультиспецифічний білок за будь-яким із варіантів здійснення 37-39, де константна ділянка IgG містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 109.

41. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 40, де константна ділянка IgG містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 109.

42. Мультиспецифічний білок за будь-яким із варіантів здійснення 25-41, де білок містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична амінокислотній послідовності із SEQ ID NO: 360.

43. Мультиспецифічний білок за варіантом здійснення 42, де білок містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 360.

44. Мультиспецифічний білок за будь-яким із варіантів здійснення 25-43, де антигензв'язувальний домен зв'язує CD3 в межах епітопів, які мають послідовності із SEQ ID NO: 341, 448 і 449.

45. Виділений білок антитіла до hK2/CD3, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175 відповідно, і другий домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261 відповідно.

46. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 45, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, або щонайменше на 99 %, або на 100 %) ідентична VH із SEQ ID NO: 162.

47. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 46, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162.

48. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за будь-яким із варіантів здійснення 45-47, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VL, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична VL із SEQ ID NO: 163.

49. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 48, де перший зв'язувальний домен, який зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 163.

50. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за будь-яким із варіантів здійснення 45-49, де другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична scFv із SEQ ID NO: 331.

51. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 50, де другий зв'язувальний домен, який зв'язує лімфоцитарний антиген, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

52. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за будь-яким із варіантів здійснення 45-51, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична HC1 із SEQ ID NO: 354.

53. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 52, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 354.

54. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за будь-яким із варіантів здійснення 45-53, де виділений мультиспецифічний білок містить LC1, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична LC1 із SEQ ID NO: 221.

55. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 54, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 221.

56. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за будь-яким із варіантів здійснення 45–55, де виділений мультиспецифічний білок містить HC2, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична HC2 із SEQ ID NO: 360.

57. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 56, де виділений мультиспецифічний білок містить HC2 із SEQ ID NO: 360.

58. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за будь-яким із варіантів здійснення 52-57, де виділений мультиспецифічний білок містить лізин (наприклад, K477) на C-кінці HC1 і HC2.

59. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 58, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична HC1 із SEQ ID NO: 361.

60. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 59, де виділений мультиспецифічний білок містить HC1 із SEQ ID NO: 361.

61. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за будь-яким із варіантів здійснення 58–60, де виділений мультиспецифічний білок містить HC2, яка щонайменше на 80 % (наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 99 % або на 100 %) ідентична HC2 із SEQ ID NO: 362.

62. Виділений білок антитіла до hK2/CD3 за варіантом здійснення 61, де виділений мультиспецифічний білок містить HC2 із SEQ ID NO: 362.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Створення антитіл до hK2 і scFv

Створення антитіла внаслідок гуманізації батьківського антитіла m11B6.

Батьківське антитіло миші до HK2 m11B6 було описано в роботі [Väisänen et al (Clinical Chemistry 50:9, 1607–1617 (2004))]. Гуманізоване 11B6 (далі — hu11B6) було створене й описане в [патенті США № 9,345,782 і патенті США № 10,100,125].

Конструювання hu11B6 було розпочато для створення додаткових антитіл до HK2 з покращеними властивостями, такими як підвищена термостабільність. З застосуванням моделювання в каркасах hu11B6 були визначені положення залишків, які можуть бути змінені для поліпшення термостабільності hu11B6. Були ідентифіковані положення залишків P41, I49, M70 і A88 у VH і S80, L82, A88 і Y91 у VL (нумерація залишків відповідно до амінокислотних послідовностей hu11B6_VH із SEQ ID NO: 5 і hu11B6_VL із SEQ ID NO: 2).

Бінарні комбінаторні бібліотеки scFv були створені в орієнтації VH-лінкер-VL, у якій перша з варіабельних ділянок являла собою комбінаторну бібліотеку, і друга - батьківський VH або VL hu11B6. Лінкерна послідовність GGSEGKSSGSGSESKSTGGS (SEQ ID NO: 7) була застосована для поєднання ділянок VH/VL. Сконструйовані scFv були експресовані в E coli, і отримані scFv в супернатантах були випробувані щодо зв'язування з людським hK2 за допомогою ІФА і порівняні зі зв'язуванням hu11B6. Будь-які нові варіанти, що демонстрували зв'язування, зіставне з hu11B6, об'єднувалися й далі випробовувалися щодо зв'язування з людським hK2 після інкубації супернатантів за 55 °C, 60 °C і 65 °C протягом 10 хвилин. Молекули, які після інкубації за 55 °C, 60 °C і 65 °C зберігали зв'язування, зіставне з hu11B6, і покращену термостабільність, були внесені в матрикс в обох орієнтаціях (VH-лінкер-VL; VL-лінкер-VH) і перетворені на scFv ссавців для додаткової оцінки. Внесені в матрикс scFv також були включені до конструкцій CAR і додатково охарактеризовані, як додатково описано в прикладі 11.

Крім того, було здійснено ще одну гуманізацію батьківського 11B6 миші відповідно до підходу, [описаного Singh et al (MAbs. 2015;7(4):778-91], з великою варіацією генеративних ліній

і ретельним скринінгом варіантів щодо покращеної термічної стійкості. На підставі збереження послідовності IGHV4-30 важкого ланцюга генеративної лінії і IGKV3D-11 легкого ланцюга генеративної лінії людини були вибрані для адаптації каркаса. Була створена бінарна бібліотека scFv із залишками, що містять вибраний набір сайтів соматичної гіпермутації і варіацій генеративної лінії миші/людини. Варіанти були клоновані й експресовані в E. coli, як описано вище. Скринінг супернатантів щодо підвищеної термічної стійкості був проведений за різних температур за допомогою одновимірного ІФА. Як батьківський контроль застосовували химерний 11B6 scFv миші/людини. Клон KL2B359, який зберіг зв'язувальну активність, схожу з мишачим 11B6, і значення Tm 67 °C, був перетворений на scFv-Fc і CAR-T для додаткового профілювання. Виміряна за допомогою SPR афінність (K_D) KL2B359 до hK2 становила ~ 0,7-1 нМ. HCF3-LCD6, HCG5-LCB7, KL2B357, KL2B358 і KL2B360 також були отримані в результаті цієї процедури й були додатково охарактеризовані з погляду функціональності.

Створення антитіл із застосуванням трансгенних мишей (Ablexis®) і трансгенних щурів (OmniRat®), у яких експресуються локуси імуноглобуліну людини.

OmniRat® містить химерний людський/щурячий локус IgH (що включає 22 людські сегменти V_H, усі людські сегменти D і J_H у природній конфігурації, з'єднані з щурячим локусом C_H) разом із повністю людськими локусами IgL (12 Vκ, з'єднаними з Jκ-Cκ і 16 Vλ, з'єднаними з Jλ-Cλ). [Див., наприклад, Osborn, et al. (2013) J Immunol 190(4): 1481-1490]. Відповідно, щури демонструють знижену експресію щурячого імуноглобуліну, і у відповідь на імунізацію введені людські трансгени важкого й легкого ланцюгів піддаються класовому перемиканню й соматичній мутації з продукуванням високоафінних химерних людських/щурячих моноклональних антитіл IgG із повністю людськими варіабельними ділянками. Отримання й застосування OmniRat® і геномні модифікації, які несуть такі щури, [описано у WO 14/093908].

У мишей Ablexis® утворюються антитіла, які мають людські варіабельні домени, пов'язані з людськими доменами CH1 і CL, химерною людською/мишачою шарнірною ділянкою і мишачими ділянками Fc. Лінії Ablexis Kappa Mouse і Lambda Mouse відрізняються тим, який із їхніх важких ланцюгів є людським або мишачим, як зазначено нижче. Антитіла, що продукуються Kappa Mouse, не містять послідовності, отриманої з екзонів V_H, D_H і J_H миші й екзонів Vκ, Jκ і Cκ миші. Ендогенний Igλ миші активний у Kappa Mouse. Ланцюги Igκ людини складають приблизно 90-95 % незміненого репертуару, і ланцюги Igλ миші становлять приблизно 5–10 % незміненого репертуару в цій лінії. Антитіла, що продукуються Lambda Mouse, не містять послідовності, отриманої з екзонів V_H, D_H і J_H миші й екзонів Vλ, Jλ і Cλ миші. Ендогенний Igκ миші активний у Lambda Mouse. Ланцюги Igλ людини становлять приблизно 40 % незміненого репертуару, і ланцюги Igκ миші становлять приблизно 60 % незміненого репертуару. Приготування і застосування Ablexis®, а також геномні модифікації, що переносяться такими мишами, описані у [WO11/123708].

Миші Ablexis і щури OmniRats були імунізовані розчинним повнорозмірним білком KLK2 (людський білок калікреїн-2 6-His).

людський білок калікреїн-2 6-His

VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCLKKNSQVWLGRHN LFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDSSHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPA LGTTCYASGWGSIEPEEFLRPRSLQCVSLHYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPLVCNGVL QGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANPHHHHHH (SEQ ID NO: 454)

Лімфоцити мишей Ablexis і щурів OniRats були вилучені з лімфатичних вузлів, і злиття проводилися за когортами. Клітини об'єднували й сортували за експресією CD138. Скринінг гібридоми проводився у високопродуктивному мініатюрному форматі MSD з застосуванням розчинного антигена hK2. Приблизно > 300 зразків були ідентифіковані як hK2-зв'язувальні речовини. Зв'язування > 300 зразків супернатанта антитіл HKLK2 з білком KLK2 людини вимірювалося методом одноциклової кінетики за допомогою Biacore 8K SPR. Крім того, зразки супернатанта випробовували щодо зв'язування з білком KLK3 людини. Паралельно, за допомогою проточної цитометрії супернатанти були також випробувані щодо зв'язування з Vcap клітинних ліній, які експресують KLK2, і негативної клітинної лінії DU145. Відібрані речовини, які зв'язують клітини, передавали для подальшого перетворення scFv в орієнтації VH-VL і VL/VH, а також випробувань щодо термічної стійкості, як описано вище. KL2B413, KL2B30, KL2B53 і KL2B242 були отримані в результаті проведення процедури імунізації мишей Ablexis. KL2B467 і KL2B494 одержано внаслідок проведення процедури імунізації OmniRat.

Антитіла, створені в результаті різних процедур імунізації і гуманізації, описаних вище, експресувалися у форматі fab, форматі mAb, форматі scFv в орієнтації VH-лінкер-VL або у форматі scFv в орієнтації VL-лінкер-VH і додатково аналізувалися, як описано нижче. Лінкерна послідовність SEQ ID NO: 7, описана вище, застосована для кон'югації ділянок VH/VL.

Приклад 2. Визначення структурних характеристик антитіл до KLK2

У цьому документі наведені послідовності варіабельних доменів антитіл і фрагментів антитіл scFv, які показали найвищу ефективність у внутрішньоклітинному аналізі. Варіабельні домени експресували у форматі Fab, у форматі scFv в орієнтації VH-лінкер-VL або у форматі scFv в орієнтації VL-лінкер-VH.

Варіабельні домени VH, VL і CDR

У таблиці 3 наведені амінокислотні послідовності VH і VL вибраних антитіл до hK2. У таблиці 4 наведені HCDR1, HCDR2 і HCDR3 за Кабатом вибраних антитіл до hK2. У таблиці 5 наведені LCDR1, LCDR2 і LCDR3 за Кабатом вибраних антитіл до hK2. У таблиці 6 наведені HCDR1, HCDR2 і HCDR3 за AbM вибраних антитіл до hK2. У таблиці 7 наведені LCDR1, LCDR2 і LCDR3 за AbM антитіл до hK2. У таблиці 8 узагальнено послідовності варіабельного домену й SEQ ID NO вибраних антитіл до hK2. У таблиці 9 наведені SEQ ID NO білків і ДНК для ділянок VH і VL.

Таблиця 3

Амінокислотні послідовності VH і VL вибраних антитіл до hK2

Назва антитіла	Назва VH	Амінокислотна послідовність VH	VH із SEQ ID NO:	Назва VL	Амінокислотна послідовність VL	VL із SEQ ID NO:
m11B6	m11B6_VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPEDTATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	125	m11B6_VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFGGGTKLEIK	124
h11B6	hu11B6_VH	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	5	hu11B6_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	2
HCF3-LCD6	HCF3_VH	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	6	LCD6_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	1
HCG5-LCB7	HCG5_VH	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	4	LCB7_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	3
KL2B357	KL2B357_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	159	KL2B357_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	160

Таблиця 3

Амінокислотні послідовності VH і VL вибраних антитіл до hK2

Назва антитіла	Назва VH	Амінокислотна послідовність VH	VH із SEQ ID NO:	Назва VL	Амінокислотна послідовність VL	VL із SEQ ID NO:
KL2B358	KL2B358_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	161	KL2B358_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B359	KL2B359_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	139	KL2B359_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B360	KL2B360_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	159	KL2B360_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B413	KL2B413_VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS	137	KL2B413_VL	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK	138
KL2B30	KL2B30_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	162	KL2B30_VL	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK	163
KL2B53	KL2B53_VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS	164	KL2B53_VL	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIK	165
KL2B242	KL2B242_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLE	166	KL2B242_VL	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIY	167

Таблиця 3

Амінокислотні послідовності VH і VL вибраних антитіл до hK2

Назва антитіла	Назва VH	Амінокислотна послідовність VH	VH із SEQ ID NO:	Назва VL	Амінокислотна послідовність VL	VL із SEQ ID NO:
		WIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS			QDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL	
KL2B467	KL2B467_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS	168	KL2B467_VL	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTV	169
KL2B494	KL2B494_VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS	204	KL2B494_VL	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL	205
KL2B242LC_C33S	KL2B242_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS	166	KL2B242LC_C33S_VL	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYASWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL	444

Таблиця 4

Амінокислотні послідовності HCDR1, HCDR2 і HCDR3 за Кабатом вибраних антитіл до KLK2

	HCDR1 за Кабатом		HCDR2 за Кабатом		HCDR3 за Кабатом	
Назва антитіла	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO
m11B6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYSPSLKS	64	GYYYGSGF	66
hu11B6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
HCF3-LCD6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
HCG5-LCB7	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B357	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B358	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B359	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B360	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B413	SYWMT	141	NIKQDGSERYYVDSVKG	142	DQNYDILTGHYGMDV	143
KL2B30	SYYWS	170	YIYYSGSTNYNPSLKS	171	TTIFGVVTPNFYYGMDV	172
KL2B53	SYDIH	176	IISYDGSKKDYTDSVKG	177	ESGWSHYYYYGMD	178

Таблиця 4

Амінокислотні послідовності HCDR1, HCDR2 і HCDR3 за Кабатом вибраних антитіл до KLK2

	HCDR1 за Кабатом		HCDR2 за Кабатом		HCDR3 за Кабатом	
Назва антитіла	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO
					V	
KL2B242	SYYWS	170	RLYVSGFTNYNPSLKS	183	DSGNYWGWFDP	184
KL2B467	YYGMH	188	FISYDGSNKYYADSVKG	189	LPYSGSYWAFDY	190
KL2B494	HYAMS	206	TIGGSGGSTYYADSVKG	207	PHIVMVTALLYDGMDV	208

Таблиця 5

Амінокислотні послідовності LCDR1, LCDR2 і LCDR3 за Кабатом вибраних антитіл до hK2

	LCDR1 за Кабатом		LCDR2 за Кабатом		LCDR3 за Кабатом	
Назва антитіла	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO
m11B6	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
hu11B6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCF3-LCD6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCG5-LCB7	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
KL2B357	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B358	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B359	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B360	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B413	RASQGISSYLS	144	ATSTLQS	145	QQLNSYPRT	146
KL2B30	RASQGISSYLA	173	AASTLQS	174	QQLNSYPLT	175
KL2B53	RASQDISNYLA	179	AASTLHS	180	QKYNSAPYT	181
KL2B242	SGDQLGENYAC	185	QDSKRPS	186	QAWDNSIVV	187
KL2B467	GGDNIGSKSVH	191	DNSDRPS	192	QVWDSSSDHPVV	193
KL2B494	GGNNIGSKSVH	182	DDSDRPS	470	QVWDSSSDHVV	209

Таблиця 6

Амінокислотні послідовності HCDR1, HCDR2 і HCDR3 за AbM вибраних антитіл до hK2

	HCDR1 за AbM		HCDR2 за AbM		HCDR3 за AbM	
Назва антитіла	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO
m11B6	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
hu11B6	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
HCF3-LCD6	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
HCG5-LCB7	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B357	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B358	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B359	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B360	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B413	GFTFSSYWMT	147	NIKQDGSERY	148	DQNYDILTGHYGMDV	143
KL2B30	GGSISSYYWS	194	YIYYSGSTN	195	TTIFGVVTPNFYYGMDV	172

Таблиця 6

Амінокислотні послідовності HCDR1, HCDR2 і HCDR3 за AbM вибраних антитіл до hK2

	HCDR1 за AbM		HCDR2 за AbM		HCDR3 за AbM	
KL2B53	GFTFSSYDIH	196	IISYDGSKKD	197	ESGWSHYYYYGMDV	178
KL2B242	GGSISSYYWS	198	RLYVSGFTN	199	DSGNYWGWFDP	184
KL2B467	GFTFSYY	200	FISYDGSNKY	201	LPYSGSYWAFDY	190
KL2B494	GFTFSHYAMS	216	TIGGSGGSTYY	217	PHIVMVTALLYDGMDV	218

Таблиця 7

Амінокислотні послідовності LCDR1, LCDR2 і LCDR3 за AbM вибраних антитіл до hK2

	LCDR1 за AbM		LCDR2 за AbM		LCDR3 за AbM	
Назва антитіла	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO	Послідовність	SEQ ID NO
m11B6	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
hu11B6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCF3-LCD6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCG5-LCB7	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
KL2B357	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B358	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B359	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B360	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B413	RASQGISSYLS	144	ATSTLQS	145	QQLNSYPRT	146
KL2B30	RASQGISSYLA	173	AASTLQS	174	QQLNSYPLT	175
KL2B53	RASQDISNYLA	179	AASTLHS	180	QKYNSAPYT	181
KL2B242	SGDQLGENYAC	185	QDSKRPS	186	QAWDNSIVV	187
KL2B467	GGDNIGSKSVH	191	DNSDRPS	192	QVWDSSSDHPVV	193
KL2B494	GGNNIGSKSVH	182	DDSDRPS	470	QVWDSSSDHVV	209

Таблиця 8

Узагальнені амінокислотні послідовності й SEQ ID NO
варіабельних доменів вибраних антитіл до hK2

Назва антитіла	Ділянка	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO:
m11B6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYSPSLKS	64
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (m11B6_VH)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFP GNRLEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLN SVTPEDTATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	125
	VL (m11B6_VL)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQ KPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEE DDFSMYFCQQTRKVPYTFGGGTKLEIK	124
h11B6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (hu11B6_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPP	5

Таблиця 8

Узагальнені амінокислотні послідовності й SEQ ID NO
варіабельних доменів вибраних антитіл до hK2

Назва антитіла	Ділянка	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO:
		GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLS SVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	
	VL (hu11B6_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQ KPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	2
HCF3-LCD6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (HCF3_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS VTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	6
	VL (LCD6_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQ KPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQA EDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	1
HCG5-LCB7	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (HCG5_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLS SVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	4
	VL (LCB7_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQ KPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAE DVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	3
KL2B357	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B357_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	159
	VL (KL2B_357_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQ KPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	160
KL2B358	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B358_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	161
	VL (KL2B_358_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQ KPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPE	140

Таблиця 8

Узагальнені амінокислотні послідовності й SEQ ID NO
варіабельних доменів вибраних антитіл до hK2

Назва антитіла	Ділянка	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO:
		DFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	
KL2B359	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B359_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	139
	VL (KL2B_359_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQ KPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPE DFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B360	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B360_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	159
	VL (KL2B_360_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQ KPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPE DFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B413	HCDR1	SYWMT	141
	HCDR2	NIKQDGSERYYVDSVKG	142
	HCDR3	DQNYDILTGHYGMDV	143
	LICDR1	RASQGISSYLS	144
	LCDR2	ATSTLQS	145
	LCDR3	QQLNSYPRT	146
	VH (KL2B413_VH)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVS S	137
	VL (KL2B_413_VL)	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKA PKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY CQQLNSYPRTFGQGTKVEIK	138
KL2B30	HCDR1	SYYWS	170
	HCDR2	YIYYSGSTNYNPSLKS	171
	HCDR3	TTIFGVVTPNFYYGMDV	172
	LICDR1	RASQGISSYLA	173
	LCDR2	AASTLQS	174
	LCDR3	QQLNSYPLT	175
	VH (KL2B30_VH)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	162
	VL (KL2B30_VL)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGK APKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK	163
KL2B53	HCDR1	SYDIH	176
	HCDR2	IISYDGSKKDYTDSVKG	177

Таблиця 8

Узагальнені амінокислотні послідовності й SEQ ID NO
варіабельних доменів вибраних антитіл до hK2

Назва антитіла	Ділянка	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO:
	HCDR3	ESGWSHYYYYGMDV	178
	LICDR1	RASQDISNYLA	179
	LCDR2	AASTLHS	180
	LCDR3	QKYNSAPYT	181
	VH (KL2B53_VH)	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAP GKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM DSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS	164
	VL (KL2B53_VL)	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGK VPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAT YYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIK	165
KL2B242	HCDR1	SYYWS	170
	HCDR2	RLYVSGFTNYNPSLKS	183
	HCDR3	DSGNYWGWFDP	184
	LICDR1	SGDQLGENYAC	185
	LCDR2	QDSKRPS	186
	LCDR3	QAWDNSIVV	187
	VH (KL2B242_VH)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPA GSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLS SVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS	166
	VL (KL2B242_VL)	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQ SPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEAD YYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL	167
KL2B467	HCDR1	YYGMH	188
	HCDR2	FISYDGSNKYYADSVKG	189
	HCDR3	LPYSGSYWAFDY	190
	LICDR1	GGDNIGSKSVH	191
	LCDR2	DNSDRPS	192
	LCDR3	QVWDSSSDHPVV	193
	VH (KL2B467_VH)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQA PGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS	168
	VL (KL2B467_VL)	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQ APVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTV	169
KL2B494	HCDR1	HYAMS	206
	HCDR2	TIGGSGGSTYYADSVKG	207
	HCDR3	PHIVMVTALLYDGMDV	208
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	182
	LCDR2	DDSDRPS	470
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	209
	VH (KL2B494_VH)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQA PGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTV SS	204
	VL (KL2B494_VL)	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQ APVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA DYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL	205

Таблиця 9

SEQ ID NO послідовностей білків і ДНК доменів VH і VL вибраних антитіл до hK2

Антитіло	Білок VH, SEQ ID NO:	Білок VL, SEQ ID NO	кДНК VH із SEQ ID NO:	кДНК VL із SEQ ID NO:
m11B6	125	124	225	237
hu11B6	5	2	226	238
HCF3-LCD6	6	1	227	239
HCG5-LCB7	4	3	228	240
KL2B357	159	160	229	241
KL2B358	161	140	230	242
KL2B359	139	140	231	242
KL2B360	159	140	229	242
KL2B413	137	138	232	243
KL2B30	162	163	233	244
KL2B53	164	165	234	245
KL2B242	166	167	235	246
KL2B467	168	169	236	247
KL2B494	204	205	263	271

SEQ ID NO: 225 (кДНК VH m11B6)
GATGTGCAGCTTCAGGAGTCTGGACCCGGACTTGTTAAACCAAGTCAGTCTCTGTCCCTGAC
CTGTACCGTCACCGGCAACAGCATCACAAGCGATTACGCATGGAACTGGATCAGGCAGTTCCCT
GGAAATCGACTCGAATGGATGGGCTACATTTCATACTCCGGTTCAACCACTTACTCTCCATCCTT
GAAATCTAGGTTCAGCATCACCCGTGATACCTCAAAGAACCAATTTTTTCTGCAACTGAATAGCGT
AACTCCAGAGGACACAGCCACATATTTCTGCGCCACTGGGTATTACTATGGCTCAGGTTTCTGGG
GTCAGGGCACTCTCGTCACCGTCAGCAGC
SEQ ID NO: 226 (кДНК VH hu11B6)
CAGGTCCAACTGCAAGAGAGCGGACCGGGCCTGGTAAAGCCATCCGACACATTGTCCCTGA
CGTGTGCGGTAAGTGGAAACTCTATCACTAGCGACTATGCGTGGAATTGGATAAGACAACCGCC
GGGCAAGGGGCTGGAATGGATAGGATATATCAGCTATTCCGGTTCTACGACATACAATCCTTCCC
TGAAAAGCAGAGTCACTATGTCACGCGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCATTGAAATTGTCATCC
GTAACGGCCGTTGACACTGCGGTTTATTATTGCGCAACCGGATATTACTACGGCTCTGGTTTTTG
GGGACAGGGAACACTTGTTACTGTTAGTTCA
SEQ ID NO: 227 (кДНК VH HCF3-LCD6)
CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCAAGCGACACCCTGAGCCTG
ACCTGCGCCGTGAGCGGCAACAGCATCACCAGCGACTACGCCTGGAACTGGATCCGCCAGTTC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCTACATCAGCTACAGCGGCAGCACCACCTACAACCCA
AGCCTGAAGAGCCGCGTCACCATCAGCCGCGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTG
AGCAGCGTGACCCCTGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACCGGCTACTACTACGGCAGC
GGCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
SEQ ID NO: 228 (кДНК VH HCG5-LCB7)
CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCAAGCGACACCCTGAGCCTG
ACCTGCGCCGTGAGCGGCAACAGCATCACCAGCGACTACGCCTGGAACTGGATCCGCCAGTTC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTACATCAGCTACAGCGGCAGCACCACCTACAACCCA
AGCCTGAAGAGCCGCGTCACCATCAGCCGCGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTG
AGCAGCGTGACCCCTGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACCGGCTACTACTACGGCAGC
GGCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
SEQ ID NO: 229 (кДНК VH KL2B357, KL2B360)
CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGTCTCTGA
CCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGCCTGGAACTGGATTCGGCAGTTCCC
TGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCTACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGC
CTGAAGTCCCGGGTCACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCT
CCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACTACGGCTCCGGCTT
TTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT
SEQ ID NO: 230 (кДНК VH KL2B358)
CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGTCTCTGA
CCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGCCTGGAACTGGATTCGGCAGCCACC

TGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCTACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGC
CTGAAGTCCCGGGTCACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCT
CCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACTACGGCTCCGGCTT
TTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

SEQ ID NO: 231 (кДНК VH KL2B359)

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGTCTCTGA
CCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGCCTGGAACTGGATTCGGCAGTTCCC
TGGCAAGCGCCTTGAGTGGATCGGCTACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGC
CTGAAGTCCCGGGTCACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCT
CCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACTACGGCTCCGGCTT
TTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

SEQ ID NO: 232 (кДНК VH KL2B413)

GAGGTGCAACTTGTGGAGAGCGGCGGAGGTCTGGTCCAACCCGGAGGAAGTCTCCGTCTCT
CCTGTGCTGCTAGTGGCTTCACTTTCAGCTCATATTGGATGACATGGGTGAGACAAGCCCCAGG
AAAGGGGCTCGAGTGGGTAGCTAACATTAAACAGGACGGCTCCGAACGGTACTATGTTGATTCT
GTGAAGGGACGGTTCACTATATCCAGGGATAATGCAAAAAATTCACTCTATCTTCAAATGAACTCA
CTCAGAGCAGAGGACACTGCCGTGTATTATTGCGCCAGGGATCAAAATTATGACATACTGACCG
GTCATTATGGAATGGATGTTTGGGGCCAGGGAACAACCGTTACCGTCTCAAGT

SEQ ID NO: 233 (кДНК VH KL2B30)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCA
CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGG
GAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTC
AAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT
GACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGGACTACGATTTTTGGAGTGGTTACCCCC
AACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 234 (кДНК VH KL2B53)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGACATACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
CAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATTTCATATGATGGAAGTAAAAAAGACTATACAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGGACAG
CCTGAGAGTTGAGGACTCGGCTGTGTATTCCTGTGCGAGAGAAAGTGGCTGGTCCCACTACTAC
TATTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO: 235 (кДНК VH KL2B242)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCA
CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTATTGGAGCTGGCTCCGGCAGCCCGCCGG
GTCGGGACTGGAGTGGATTGGGCGTTTATATGTCAGTGGGTTCACCAACTACAACCCCTCCCTC
AAGAGTCGAGTCACCTTGTCACTAGACCCGTCCAGGAACCAGTTGTCCCTGAAACTGAGTTCTGT
GACCGCCGCGGACACGGCCGTATATTATTGTGCGGGAGATAGTGGGAACTACTGGGGTTGGTT
CGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 236 (кДНК VH KL2B467)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTTACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG
GCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCC
GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAG
CCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCCACCTCCCTTATAGTGGGAGCTACTGG
GCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO: 263 (кДНК VH KL2B494)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTCATTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG
GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTGGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC
CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCTCATATTGTAATGGTGACTG
CTCTTCTCTACGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 237 (кДНК VL m11B6)

GACATTGTGCTGACACAGAGTCCAGCATCCTTGGCAGTATCTTTGGGGCAGCGGGCAACAAT
TTCATGCCGTGCATCTGAAAGTGTGGAGTATTTTGGAACTTCTCTTATGCACTGGTATCGCCAGA
AGCCTGGGCAGCCTCCCAAACTCCTTATATATGCCGCTTCCAACGTGGAGTCCGGAGTACCAGC
ACGCTTTTCCGGCTCTGGGTCCGGCACAGACTTTTCCCTCAATATCCAACCTGTTGAAGAAGACG
ATTTTTCCATGTATTTTTGCCAACAGACACGCAAGGTTCCATATACATTCGGCGGCGGCACTAAA
CTTGAGATCAAA

SEQ ID NO: 238 (кДНК VL hu11B6)
GACATAGTCTTGACTCAGAGCCCGGATTCCCTTGCTGTGTCTCTGGGAGAACGAGCTACGAT
CAACTGCAAGGCAAGTGAATCCGTAGAATACTTCGGGACATCATTGATGCATTGGTATCAACAGA
AACCGGGGCAACCGCCCAAATTGCTGATATATGCGGCTAGTAATAGAGAATCAGGAGTACCGGA
TAGGTTTAGTGGTTCAGGATCAGGTACAGATTTCACCCTGACAATAAGTAGCTTGCAAGCCGAAG
ACGTAGCAGTGTATTACTGCCAACAAACCCGAAAGGTGCCATATACGTTTGGACAGGGTACAAAG
TTGGAAATCAAA

SEQ ID NO: 239 (кДНК VL HCF3-LCD6)
GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGCGCGCCACC
ATCAACTGCAAGGCCAGCGAGAGCGTGGAGTACTTCGGCACCAGCCTGATGCACTGGTACCAG
CAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAACCGCGAGAGCGGCGTG
CCAGACCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCCAGAGCGTGCAG
GCCGAGGACGTCTCCGTGTACTTCTGCCAGCAGACCCGCAAGGTGCCATACACCTTCGGCCAG
GGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 240 (кДНК VL HCG5-LCB7)
GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGCGCGCCACC
ATCAACTGCAAGGCCAGCGAGAGCGTGGAGTACTTCGGCACCAGCCTGATGCACTGGTACCAG
CAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAACCGCGAGAGCGGCGTG
CCAGACCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAG
GCCGAGGACGTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGACCCGCAAGGTGCCATACACCTTCGGCCAG
GGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 241 (кДНК VL KL2B357)
GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGACTCTCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGAGCCACCA
TCAACTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCACCTCTCTGATGCACTGGTACCAGCA
GAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCCAACGTGGAATCTGGCGTGCC
CGATAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATCAGCTCTCTGCAGGCC
GAGGATGTGGCCGTGTACTTCTGTCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTACACATTTGGCGGCGGA
ACAAAGGTGGAAATCAAG

SEQ ID NO: 242 (кДНК VL KL2B358, KL2B359, KL2B360)
GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCCACCC
TCTCTTGTAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCACCTCTCTGATGCACTGGTACCAGCA
GAAGCCCGGCCAGCCTCCTAGACTGCTGATCTACGCCGCCTCCAACGTCGAATCTGGCATCCCC
GCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAACCCG
AGGATTTCGCTGTGTACTTTTGCCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTACACATTTGGCGGCGGAAC
AAAGGTGGAAATCAAG

SEQ ID NO: 243 (кДНК VL KL2B413)
GAAATCGTACTGACCCAGTCCCCTTCTTTCTTGAGTGCATCAGTTGGGGATAGAGTGACCATT
ACTTGTAGAGCATCTCAAGGTATTTCTTCATACTTGTCTTGGTATCAACAAAAACCTGGCAAGGCA
CCCAAACTCTTGATCTACGCCACCTCTACATTGCAAAGTGGGGTTCCTTCTAGGTTTTCAGGCTC
CGGCTCTGGTACCGAGTTCACCCTCACTATAAGCAGTCTCCAACCTGAAGATTTCGCTACTTATT
ATTGTCAGCAGCTTAATTCTTATCCCCGAACCTTTGGTCAAGGAACTAAGGTCGAGATCAAA

SEQ ID NO: 244 (кДНК VL KL2B30)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT
CACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAA
GCCCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG
GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACT
TATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
A

SEQ ID NO: 245 (кДНК VL KL2B53)
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT
CACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
GTTCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCACTCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGG
CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTT
ATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

SEQ ID NO: 246 (кДНК VL KL2B242)
TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGACAGCCAGCATCA
CCTGCTCTGGAGATCAATTGGGGGAAAATTATGCTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTC
CCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGTAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGC
TCCAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTCTGGATGAGGCTGACT

ATTACTGTCAGGCGTGGGACAACAGTATTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
A

SEQ ID NO: 247 (кДНК VL KL2B467)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCCGGGCAGACGGCCAGTATTA
CCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGG
CCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATAATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGG
CTCCAACTCTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGA
CTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAG
GTCACCGTCCTA

SEQ ID: 271 (ДНК KLK2B494_VL)

TCTTCTGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTA
CCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGG
CCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGG
CTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGA
CTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTG
ACCGTCCTA

Консенсусні послідовності VH і VL

На Фіг. 1 показані вирівнювання послідовностей доменів VH mu11B6, hu11B6, KL2B357, KL2B358, KL2B359, KL2B360, HCF3 і HCG5. На Фіг. 2 показані вирівнювання послідовностей доменів VL mu11B6, hu11B6, KL2B357, KL2B358, KL2B359, KL2B360, LDC6 і LCB7. Консенсусну амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 75 і SEQ ID NO: 74 визначали для доменів VH і VL відповідно. Залишки HCDR і LCDR підкреслені.

SEQ ID NO: 75

QVQLQESGPGLVKPSX$_1$TLSLTCX$_2$VSGNSITSDYAWNWIRQX$_3$PGKX$_4$LEWX$_5$GYISYSGSTT
YNPSLKSRVTX$_6$SRDTSKNQFSLKLSSVTX$_7$X$_8$DTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

де X$_1$ являє собою D або Q; X$_2$ являє собою A або T; X$_3$ являє собою P або F; X$_4$ являє собою G або R; X$_5$ являє собою I або M; X$_6$ являє собою I або M; X$_7$ являє собою A або P; або X$_8$ являє собою V або A.

SEQ ID NO: 74

X$_1$IVLTQSPX$_2$X$_3$LX$_4$X$_5$SX$_6$GERATX$_7$X$_8$CX$_9$ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPX$_{10}$LLIYAASNX$_{11}$
ESGX$_{12}$PX$_{13}$RFSGSGSGTDFTLTIX$_{14}$SX$_{15}$X$_{16}$QX$_{17}$EDX$_{18}$X$_{19}$VYX$_{20}$CQQTRKVPYTFGX$_{21}$GTKX$_{22}$EI
K

де X$_1$ являє собою D або E; X$_2$ являє собою D або A; X$_3$ являє собою S або T; X$_4$ являє собою A або S; X$_5$ являє собою V або L; X$_6$ являє собою L або P; X$_7$ являє собою I або L; X$_8$ являє собою N або S; X$_9$ являє собою R або K; X$_{10}$ являє собою K або R; X$_{11}$ являє собою V або R; X$_{12}$ являє собою V або I; X$_{13}$ являє собою A або D; X$_{14}$ являє собою Q або S; X$_{15}$ являє собою L або V; X$_{16}$ являє собою Q або E; X$_{17}$ являє собою P або A; X$_{18}$ являє собою F або V; X$_{19}$ являє собою A або S, X$_{20}$ являє собою Y або F; X$_{21}$ являє собою Q або G; а X$_{22}$ являє собою L або V

Fab-Fc і scFv

Специфічні для hK2 ділянки VH/VL конструювали у вигляді VH-CH1-шарнір CH2-CH3 і VL-CL і експресували як IgG2 або IgG4, або конструювали у вигляді scFv в орієнтаціях VH-лінкер-VL або VL-лінкер-VH. Лінкер, який застосовується у scFv, являв собою лінкер із SEQ ID NO: 7, описаний вище. Застосовували scFv для створення біспецифічних антитіл, як описано в прикладі 7, або для створення CAR, як описано в прикладі 11.

У таблиці 10 наведені амінокислотні послідовності HC для вибраних антитіл до hK2 у форматі mAb. У таблиці 11 наведені амінокислотні послідовності LC для вибраних антитіл до hK2 у форматі mAb. У таблиці 12 систематизовані SEQ ID NO ДНК HC і LC для вибраних антитіл до hK2 у форматі mAb. У таблиці 13 наведені амінокислотні послідовності для вибраних scFv в орієнтації VH-лінкер-VL або VL-лінкер-VH.

Таблиця 10

Амінокислотна послідовність HC (VH-CH1-шарнір CH2-CH3)
вибраних антитіл до hK2 у форматі mAb

hK2 ВАЖКИЙ ЛАНЦЮГ	Білок HC, SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність HC
m11B6_HC	202	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEW MGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPEDTATYFCAT GYYYGSGFWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLV KGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPS QSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFP PKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHRE DYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSV RAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTT KSFSRTPGK
h11B6_HC	203	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLE WIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYC ATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
KL2B30_HC	210	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWI GYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGT TIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
K2B53_HC	211	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEW VAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSC ARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
KL2B242_HC	212	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWI GRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAG DSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
KL2B467_HC	213	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLE

Таблиця 10

Амінокислотна послідовність HC (VH-CH1-шарнір CH2-CH3)
вибраних антитіл до hK2 у форматі mAb

hK2 ВАЖКИЙ ЛАНЦЮГ	Білок HC, SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність HC
		WVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Kl2B494_HC	219	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLE WVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Таблиця 11

Амінокислотні послідовності LC (VL-CL) вибраних антитіл до hK2 у форматі mAb (Fab-Fc)

hK2 ЛЕГКИЙ ЛАНЦЮГ	БІЛОК LC, SEQ ID NO:	АМІНОКИСЛОТНА ПОСЛІДОВНІСТЬ LC
m11B6_LC	214	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPP KLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRK VPYTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHN SYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
h11B6_LC	215	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPP KLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRK VPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
KL2B30_LC	221	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
KL2B53_LC	222	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIY AASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTF GQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
KL2B242_LC	223	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIY QDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS

Таблиця 11

Амінокислотні послідовності LC (VL-CL) вибраних антитіл до hK2 у форматі mAb (Fab-Fc)

hK2 ЛЕГКИЙ ЛАНЦЮГ	БІЛОК LC, SEQ ID NO:	АМІНОКИСЛОТНА ПОСЛІДОВНІСТЬ LC
KL2B467_LC	224	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVY DNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDH PVVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
KL2b494_LC	220	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVY DDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDH VVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Таблиця 12

SEQ ID NO послідовностей кДНК HC і LC для вибраних антитіл до hK2

Антитіло	Білок HC, SEQ ID NO:	Білок LC, SEQ ID NO:	кДНК HC із SEQ ID NO:	кДНК LC із SEQ ID NO:
m11B6	202	214	284	296
hu11B6	203	215	285	297
KL2B30	210	221	292	450
KL2B53	211	222	293	451
KL2B242	212	223	294	305
KL2B467	213	224	295	306
KL2B494	219	220	274	282

SEQ ID NO: 284 (кДНК HC m11B6)

GATGTGCAGCTTCAGGAGTCTGGACCCGGACTTGTTAAACCAAGTCAGTCTCTGTCCCTGAC
CTGTACCGTCACCGGCAACAGCATCACAAGCGATTACGCATGGAACTGGATCAGGCAGTTCCCT
GGAAATCGACTCGAATGGATGGGCTACATTTCATACTCCGGTTCAACCACTTACTCTCCATCCTT
GAAATCTAGGTTCAGCATCACCCGTGATACCTCAAAGAACCAATTTTTTCTGCAACTGAATAGCGT
AACTCCAGAGGACACAGCCACATATTTCTGCGCCACTGGGTATTACTATGGCTCAGGTTTCTGGG
GTCAGGGCACTCTCGTCACCGTCAGCAGCGCCAAAACAACAGCACCAAGTGTCTATCCACTGGC
CCCTGTGTGTGGAGATACAACTGGCTCCTCGGTGACTCTAGGATGCCTGGTCAAGGGTTATTTC
CCTGAGCCAGTGACCTTGACCTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGTGGTGTGCACACCTTCCCAG
CTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACACCCTCAGCAGCTCAGTGACTGTAACCTCGAGCACCTGGCC
CAGCCAGTCCATCACCTGCAATGTGGCCCACCCGGCAAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATT
GAGCCCAGAGGGCCCACAATCAAGCCCTGTCCTCCATGCAAATGCCCAGCACCTAACCTCTTGG
GTGGACCATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAAAGATCAAGGATGTACTCATGATCTCCCTGAGCCCC
ATAGTCACATGTGTGGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGATGTCCAGATCAGCTGGTTTG
TGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACTCTC
CGGGTGGTCAGTGCCCTCCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCAAATGC
AAGGTCAACAACAAAGACCTCCCAGCGCCCATCGAGAGAACCATCTCAAAACCCAAAGGGTCAG
TAAGAGCTCCACAGGTATATGTCTTGCCTCCACCAGAAGAAGAGATGACTAAGAAACAGGTCACT
CTGACCTGCATGGTCACCGACTTCATGCCTGAAGACATTTACGTGGAGTGGACCAACAACGGGA
AAACAGAGCTAAACTACAAGAACACTGAACCAGTCCTGGACTCTGATGGTTCTTACTTCATGTAC
AGCAAGCTGAGAGTGGAAAAGAAGAACTGGGTGGAAAGAAATAGCTACTCCTGTTCAGTGGTCC
ACGAGGGTCTGCACAATCACCACACGACTAAGAGCTTCTCCCGGACTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 285 (кДНК HC hu11B6)

CAGGTCCAACTGCAAGAGAGCGGACCGGGCCTGGTAAAGCCATCCGACACATTGTCCCTGA
CGTGTGCGGTAAGTGGAAACTCTATCACTAGCGACTATGCGTGGAATTGGATAAGACAACCGCC
GGGCAAGGGGCTGGAATGGATAGGATATATCAGCTATTCCGGTTCTACGACATACAATCCTTCCC
TGAAAAGCAGAGTCACTATGTCACGCGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCATTGAAATTGTCATCC
GTAACGGCCGTTGACACTGCGGTTTATTATTGCGCAACCGGATATTACTACGGCTCTGGTTTTTG

GGGACAGGGAACACTTGTTACTGTTAGTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC
TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA
GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA
GAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA
GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT
ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC
CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

SEQ ID NO: 292 (кДНК HC KL2B30)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCA
CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGG
GAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTC
AAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT
GACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGGACTACGATTTTTGGAGTGGTTACCCCC
AACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCA
CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG
CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG
CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAAACCTACACTTGCAACGTAGATCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCAT
GCCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA
CTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACC
CCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA
AACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCA
GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT
GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAG
GAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGA
GCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

SEQ ID NO: 293 (кДНК HC KL2B53)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGACATACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
CAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATTTCATATGATGGAAGTAAAAAAGACTATACAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGGACAG
CCTGAGAGTTGAGGACTCGGCTGTGTATTCCTGTGCGAGAGAAAGTGGCTGGTCCCACTACTAC
TATTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTTCCACCAAGG
GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGA
CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAAACCTACACTTGCAACGTAGATCACAAGCCC
AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAG
CACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT
GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGT
CCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAC
GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCT
CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC

CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGGAA
TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCC
TGTCTCTGGGTAAA

SEQ ID NO: 294 (кДНК HC KL2B242)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCA
CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTATTGGAGCTGGCTCCGGCAGCCCGCCGG
GTCGGGACTGGAGTGGATTGGGCGTTTATATGTCAGTGGGTTCACCAACTACAACCCCTCCCTC
AAGAGTCGAGTCACCTTGTCACTAGACCCGTCCAGGAACCAGTTGTCCCTGAAACTGAGTTCTGT
GACCGCCGCGGACACGGCCGTATATTATTGTGCGGGAGATAGTGGGAACTACTGGGGTTGGTT
CGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT
GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAAACCTACACTTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAGCACCTGAGGC
CGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC
TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC
CTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GTAAA

SEQ ID NO: 295 (кДНК HC KL2B467)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTTACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG
GCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCC
GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAG
CCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCCACCTCCCTTATAGTGGGAGCTACTGG
GCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCG
GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC
CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC
ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGA
GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA
GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG
ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGG
GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 274 (кДНК HC KL2B494)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTCATTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG
GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTGGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC
CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCTCATATTGTAATGGTGACTG
CTCTTCTCTACGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCCTC
CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGG
CGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC

ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACAC
ATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA
ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAG
CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT
GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC
CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA
GCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 296 (кДНК LC mu11B6)

GACATTGTGCTGACACAGAGTCCAGCATCCTTGGCAGTATCTTTGGGGCAGCGGGCAACAAT
TTCATGCCGTGCATCTGAAAGTGTGGAGTATTTTGGAACTTCTCTTATGCACTGGTATCGCCAGA
AGCCTGGGCAGCCTCCCAAACTCCTTATATATGCCGCTTCCAACGTGGAGTCCGGAGTACCAGC
ACGCTTTTCCGGCTCTGGGTCCGGCACAGACTTTTCCCTCAATATCCAACCTGTTGAAGAAGACG
ATTTTTCCATGTATTTTTGCCAACAGACACGCAAGGTTCCATATACATTCGGCGGCGGCACTAAA
CTTGAGATCAAACGGGCTGATGCTGCACCGACTGTGTCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGT
TAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTC
AAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACA
GCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACA
TAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACA
GGAATGAGTGT

SEQ ID NO: 297 (кДНК LC hu11B6)

GACATAGTCTTGACTCAGAGCCCGGATTCCCTTGCTGTGTCTCTGGGAGAACGAGCTACGAT
CAACTGCAAGGCAAGTGAATCCGTAGAATACTTCGGGACATCATTGATGCATTGGTATCAACAGA
AACCGGGGCAACCGCCCAAATTGCTGATATATGCGGCTAGTAATAGAGAATCAGGAGTACCGGA
TAGGTTTAGTGGTTCAGGATCAGGTACAGATTTCACCCTGACAATAAGTAGCTTGCAAGCCGAAG
ACGTAGCAGTGTATTACTGCCAACAAACCCGAAAGGTGCCATATACGTTTGGACAGGGTACAAAG
TTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC
ACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA
CAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO: 450 (кДНК LC KL2B30)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT
CACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAA
GCCCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG
GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACT
TATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA
CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT
GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG
CACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGT

SEQ ID NO: 451 (кДНК LC KL2B53)

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT
CACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
GTTCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCACTCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGG
CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTT
ATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG
GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACG
CCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GT

SEQ ID NO: 305 (кДНК LC KL2B242)
TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGACAGCCAGCATCA
CCTGCTCTGGAGATCAATTGGGGGAAAATTATGCTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTC
CCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGTAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGC
TCCAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTCTGGATGAGGCTGACT
ATTACTGTCAGGCGTGGGACAACAGTATTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
AGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCC
AACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGA
AGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACA
ACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCT
ACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTT
CA

SEQ ID NO: 306 (кДНК LC KL2B467)
CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCCGGGCAGACGGCCAGTATTA
CCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGG
CCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATAATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGG
CTCCAACTCTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGA
CTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAG
GTCACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGG
AGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGAC
AGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAA
ACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCT
ACAGAATGTTCA

SEQ ID NO: 282 (кДНК LC KL2B494)
TCTTCTGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTA
CCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGG
CCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGG
CTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGA
CTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTG
ACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGC
TTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGT
GGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACA
AAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCA
CAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTAC
AGAATGTTCA

Таблиця 13

Амінокислотні послідовності варіабельного домену вибраних
scFv антитіл до hK2 у форматі VH-лінкер-VL (HL) або VL-лінкер-VH (LH)

Назва scFv	Абревіатура	Амінокислотна послідовність scFv	SEQ ID NO:
scFv1	HCG5_LDC6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT PVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI QSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	8
scFv2	HCG5_hu11B6_ HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT PVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	9
scFv3	HCF3_hu11B6_H L	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTP VDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE SKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLM	10

Таблиця 13

Амінокислотні послідовності варіабельного домену вибраних
scFv антитіл до hK2 у форматі VH-лінкер-VL (HL) або VL-лінкер-VH (LH)

Назва scFv	Абревіатура	Амінокислотна послідовність scFv	SEQ ID NO:
		HWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	
scFv4	HCG5_LCB7_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT PVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	11
scFv5	LCD6_HCG5_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVS VYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSV TPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	12
scFv6	hu11B6_HCF3_L H	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT PVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	13
scFv7	hu11B6_HCG5_L H	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSV TPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	14
scFv8	LCB7_HCF3_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT PVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	15
scFv9	LCB7_HCG5_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSV TPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	16
scFv10	LCD6_HCF3_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVS VYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT PVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	17
scFv11	hu11B6_LCB7_H L	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVT AVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	18
scFv12	hu11B6_LCD6_H L	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVT AVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS	19

Таблиця 13

Амінокислотні послідовності варіабельного домену вибраних
scFv антитіл до hK2 у форматі VH-лінкер-VL (HL) або VL-лінкер-VH (LH)

Назва scFv	Абревіатура	Амінокислотна послідовність scFv	SEQ ID NO:
		ESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI QSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	
scFv13	hu11B6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVT AVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	20
scFv14	LCD6_hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVS VYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSV TAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	21
scFv15	hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSV TAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	22
scFv16	LCB7_hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKP GQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSV TAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	23
scFv17	KL2B413_HL	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAP GKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGG SEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK	133
scFv18	KL2B413_LH	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAP KLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQ QLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGL EWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS	134
scFv19	KL2B359_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE SKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLM HWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISS VEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	135
scFv20	KL2B359_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQK PGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFA VYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	136
scFv21	KL2B357_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA	318

Таблиця 13

Амінокислотні послідовності варіабельного домену вибраних
scFv антитіл до hK2 у форматі VH-лінкер-VL (HL) або VL-лінкер-VH (LH)

Назва scFv	Абревіатура	Амінокислотна послідовність scFv	SEQ ID NO:
		ADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE SKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLM HWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	
scFv22	KL2B357_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQK PGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTG GSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQF PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	319
scFv23	KL2B358_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE SKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLM HWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISS VEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	320
scFv24	KL2B358_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQK PGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFA VYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	321
scFv25	KL2B360_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE SKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLM HWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISS VEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	322
scFv26	KL2B360_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQK PGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFA VYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	323
scFv27	KL2B467_HL	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAP GKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSGGSE GKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNI GSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTT ATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTV	324
scFv28	KL2B467_LH	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQA PVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYY CQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQA PGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS	325
scFv39	KL2B494_HL	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAP GKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS GGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPGQTARITC GGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTV L	308

Таблиця 13

Амінокислотні послідовності варіабельного домену вибраних
scFv антитіл до hK2 у форматі VH-лінкер-VL (HL) або VL-лінкер-VH (LH)

Назва scFv	Абревіатура	Амінокислотна послідовність scFv	SEQ ID NO:
scFv40	KL2B494_LH	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQA PVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYY CQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAP GKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS	316
scFv41	KL2B30_HL	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGK GLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEG KSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGI SSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK	404
scFv42	KL2B30_LH	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKA PKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQLNSYPLTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQ LQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLE WIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	405
scFv43	KL2B53_HL	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPG KGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSL RVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSE GKSSGSGSESKSTGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIK	406
scFv44	KL2B53_LH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKV PKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC QKYNSAPYTFGQGTRLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQ LVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGL EWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVE DSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS	407
scFv45	KL2B242_HL	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGS GLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTA ADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSG SGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYA CWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL	408
scFv46	KL2B242_LH	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQS PVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYY CQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGL EWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAAD TAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS	409

Приклад 3. Визначення біофізичних характеристик антитіл до hK2

Афінність і термічна стійкість антитіл до hK2.

Афінність вибраних антитіл до hK2 до розчинного hK2 вимірювали за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (SPR). SPR - це методика, яка не потребує мічення й дає змогу досліджувати сили взаємодії між двома партнерами зі зв'язування шляхом вимірювання зміни маси в разі утворення і дисоціації комплексу. Антитіла захоплювалися на сенсорному чипі, покритому антитілом до Fc, з подальшою ін'єкцією розчинного hK2 в різних концентраціях і для визначених значень часу асоціації і дисоціації. Після дисоціації поверхню регенерували відповідним розчином для підготовки до наступної взаємодії. Кінетичну інформацію (константи швидкості асоціації і дисоціації) отримували шляхом апроксимації сенсорограм моделлю

Ленгмюра 1:1. Афінність зв'язування (K_D) повідомляли як відношення констант швидкостей (k_{off}/k_{on}). Значення K_D вибраних антитіл до hK2 наведені в таблиці 14.

Термічну стійкість визначали за допомогою диференційної сканувальної флуориметрії (NanoDSF) з застосуванням автоматизованого приладу Prometheus. NanoDSF застосовували для вимірювання значення T_m для молекул у концентрації 0,5 мг/мл у фосфатно-сольовому буферному розчині, pH 7,4. Вимірювання здійснювали шляхом завантаження зразків у 24 капілярні лунки 384-лункового планшета для зразків. Ви мірювання кожного зразка виконували у двократних повторностях. Термічні сканування охоплювали діапазон від 20 °C до 95 °C зі швидкістю 1,0 °C/хвилину. Власну флуоресценцію триптофану й тирозину відстежували на довжинах хвиль випромінювання 330 нм і 350 нм, і для отримання кривих розгортання на графік наносили співвідношення F350 / F330 нм залежно від температури. Отримані значення Tm наведені в таблиці 14.

Таблиця 14

K_D і Tm для вибраних молекул

Молекула	K_D (нМ)	Tm (°C)
KL2B413 (scFv-LH-Fc)	34,3	67
KL2B359 (scFv-LH-Fc)	0,7–1	67
KL2B30 (Fab)	0,460	> 70
KL2B242 (Fab)	0,040	> 70
KL2B53 (Fab)	0,080	> 70
KL2B467 (Fab)	0,078	> 70
KL2B494 (Fab)	0,053	> 70

scFv KL2B413, отриманий у кампанії імунізації Ablexis, мав термічну стійкість (Tm) 67 °C, виміряну за допомогою Nano DSF, і афінність зв'язування (K_D) з hK2 людини приблизно 34 нМ. Клон KL2B359, отриманий у кампанії повторної гуманізації, і який зберігав афінність зв'язування, подібну до мишачого 11B6, перетворювали на scFv-Fc й CAR-T для додаткового профілювання. scFv KL2B359 демонструє Tm 67 °C й афінність зв'язування (K_D) до hK2 ~0,7-1 нМ. Fab KL2B30, KL2B242, KL2B53, KL2B467 і KL2B494 демонстрували афінність зв'язування нижче ніж 0,5 нМ, і значення Tm - вище ніж 70 °C.

Картування епітопів

Епітоп і паратоп вибраних антитіл до hK2 і біспецифічних антитіл до hK2/CD3 визначали за допомогою мас-спектрометрії з воднево-дейтерієвим обміном (HDX-MS). В експерименті з картування епітопів і паратопів застосовували антиген KLK2 людини.

Якщо коротко, очищений антиген KLK2 інкубували з антитілами до hK2 або біспецифічними антитілами до hK2/CD3 або без них у буфері для мічення з оксидом дейтерію. Суміш для воднево-дейтерієвого обміну (HDX) гасили в різні моменти часу додаванням 8 М сечовини, 1 М TCEP, pH 3,0. Гашений зразок пропускали через колонку з іммобілізованим пепсином/FPXIII зі швидкістю 600 мкл/хв, урівноважену буфером A (1 % ацетонітрил, 0,1 % FA у H_2O) за кімнатної температури. Пептичні фрагменти завантажували у зворотно-фазову колонку-пастку зі швидкістю 600 мкл/хв із буфером A і знесолювали протягом 1 хв (600 мкл буфера A). Знесолені фрагменти розділяли на колонці C18 із лінійним градієнтом від 8 % до 35 % буфера B (95 % ацетонітрилу, 5 % H_2O, 0,0025 % ТФК) за 100 мкл/хв протягом 20 хв і аналізували за допомогою мас-спектрометрії. Мас-спектрометричні аналізи проводили з застосуванням мас-спектрометра LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Fisher Scientific) з капілярною температурою 275 °C, роздільною здатністю 150 000 і діапазоном мас (m/z) 300-1800. Перед експериментами HDX для ідентифікації пептидів у недейтерованих зразках застосовували BioPharma Finder 3.0 [Thermo Fisher Scientific]. В експериментах HDX для отримання значень центроїдів із файлів необроблених даних MS застосовували HDExaminer версії 2.5 [Sierra Analytics, м. Модесто, штат Каліфорнія].

Інкубація антитіл до hK2, hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B30, KL2B413 і KL2B53 з розчинним білком hK2 приводила до різних типів водневого обміну й загального захисту. Захищені сегменти картували на послідовності антигена hK2 для візуалізації зв'язувальних епітопів (Фіг. 3). KL2B494, KL2B467 і KL2B30, зв'язаних зі спільними послідовностями (i) залишків 174–178 (SEQ ID NO: 111, KVTEF) (наприклад, KL2B494, KL2B467 і KL2B30 зв'язували щонайменше три із залишків із SEQ ID NO: 111, а саме залишки KVT у положеннях 174–176) і (ii) залишки 230–234 (SEQ ID NO: 112, KVTEF) (наприклад, KL2B494, KL2B467 і KL2B30

зв'язували щонайменше три із залишків із SEQ ID NO: 112, а саме, залишки HYR у положеннях 230–232). KL2B413 також зв'язував усі залишки із SEQ ID NO: 111 і залишки KW із SEQ ID NO: 112, як показано на Фіг. 3. В одному варіанті здійснення цього винаходу пропонується виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує hK2, де вказаний антигензв'язувальний домен зв'язується з hK2 в межах епітопів, які мають послідовності із SEQ ID NO: 111, і SEQ ID NO: 112; наприклад, указаний антигензв'язувальний домен зв'язується з усіма залишками, або щонайменше з чотирма залишками, або щонайменше з трьома залишками із SEQ ID NO: 111, і зв'язується з усіма залишками, або щонайменше з чотирма залишками, або щонайменше з трьома залишками із SEQ ID NO: 112.

KL2B53 демонстрував інший тип захисту й зв'язувався з послідовністю, яка складалася із залишків 27–32 (SEQ ID NO: 113, SHGWAH), 60–75 (SEQ ID NO: 114, RHNLFEPEDTGQRVP) і 138–147 (SEQ ID NO: 115, GWGSIEPEE).

Відповідно до одного варіанта здійснення, виділений білок антитіла до hK2/CD3 (наприклад, hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B30, KL2B413 або KL2B53) містить hk2-специфічний антигензв'язувальний домен, який специфічно зв'язується з епітопом уривчастого типу (тобто епітопом, чиї залишки розміщені в послідовності на відстані) hK2, який містить одну або більше амінокислотних послідовностей, вибраних із групи, що складається із SEQ ID NO: 111, 112, 113, 114 і 115.

Паратоп антитіл до hK2 hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B413 і біспецифічних антитіл до hK2/CD3 KLCB113 і KLCB80 ідентифікували на основі значних відмінностей у поглинанні дейтерію залишками на графіках HDExaminer. KL2BB494 містить три паратопні ділянки, дві з яких розташовані у варіабельному домені важкого ланцюга KL2B494 (GFTFSH (SEQ ID NO: 455) і TAVYYCAKPHIVMVTAL (SEQ ID NO: 456)) і одну паратопну ділянку, розташовану в межах варіабельного домену легкого ланцюга (YDDSDRPSGIPER (SEQ ID NO: 457)). KL2B467 містить три паратопні ділянки, дві з яких розташовані у варіабельному домені важкого ланцюга KL2B467 (FTFSY (SEQ ID NO: 458) і GSYWAFDY (SEQ ID NO: 459)) і одну паратопну ділянку у варіабельному домені легкого ланцюга (DNSD (SEQ ID NO: 460)). Hu11B6 містить одну епітопну ділянку, розташовану у важкому ланцюзі (GNSITSDYA (SEQ ID NO: 461)). KL2B413 містить дві паратопні ділянки, розташовані у варіабельному домені важкого ланцюга (GFTF (SEQ ID NO: 462) і ARDQNYDIL (SEQ ID NO: 463)). KL2B30 біспецифічного KLCB80 містить паратопну ділянку, розташовану у важкому ланцюзі (який містить амінокислотні залишки TIF і VTPNF (SEQ ID NO: 464)) і паратопну ділянку, розташовану у легкому ланцюзі (YAASTLQSG (SEQ ID NO: 465)). KL2B53 біспецифічного KLCB113 містить одну паратопну ділянку, розташовану у важкому ланцюзі (який містить амінокислотні залишки ESGWSHY (SEQ ID NO: 466)). На Фіг. 38A–38F показані зв'язувальні паратопи цих антитіл до hK2 і біспецифічних антитіл до hK2/CD3 (підкреслені послідовності позначають ділянки CDR, і виділені послідовності позначають паратопні ділянки).

Приклад 4. Створення антитіл до CD3

Імунізація

Створення антитіла CD3B376 до CD3 було описано в US20200048349.

Антитіла до CD3 створювали з застосуванням трансгенної мишачої платформи Ablexis. Мишей Ablexis імунізували TRCW5 (SEQ ID NO: 338), включно з 13 мишами Kappa й 12 мишами Lambda. TRCW5 складається з позаклітинної ділянки CD3δ, злитої з застосуванням лінкера завдовжки 26 амінокислот із позаклітинною ділянкою CD3ε, як описано в [Kim et al, JMB (2000) 302(4): 899-916]. Цей поліпептид на С-кінці має Fc-домен IgG1 людини із С-кінцевою міткою Avi, яку застосовують для сайт-специфічного біотинілювання [Fairhead & Howarth, Methods Mol Biol (2015); 1266: 171–184].

TRCW5 (SEQ ID NO: 338):

FKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVH
YRMGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQ
HNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVSPPSPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGKGGGLNDIFEAQKIEWHE

Мишей імунізували двічі на тиждень протягом 7 тижнів. На 42 добу миші отримували бустерну імунізацію для злиття гібридоми шляхом введення 50 мкг TRCW5 і 50 мкг mAb CD40, розподілених на 8 локацій, включно із 6 підшкірними й 2 внутрішньошкірними ін'єкціями. Для фінальної бустерної імунізації мишам вводили 20 мкл ін'єкції клітин Jurkat - лінії Т-клітин, яка

ендогенно експресує рецепторний комплекс Т-клітин, включно із CD3ε [Schneider et al (1977) Int. J. Cancer, 19 (5): 621–6], у дозі 4,74x107 клітин/мл.

Лімфатичні вузли й селезінку вилучали з мишей і проводили злиття за когортами. Клітини лімфатичних вузлів підраховували й об'єднували у співвідношенні 1:1 з клітинами мієломи FO (ATCC (CRL-1646)) й інкубували протягом 10 д за 37 °C перед скринінгом на антитіла. Після цього супернатанти зі злитих гібридомних клітин із застосуванням ІФА аналізували на зв'язування з TRCW5 з застосуванням TRCW5 або неспецифічно іммобілізованого на планшеті [ІФА, Thermo, кат. № 34022] або шляхом стрептавідинової кон'югації з біотинільованим TRCW5 (ІФА SPARCL, Lumigen) згідно з інструкціями виробника. Аналізи ІФА проводили шляхом покриття планшетів 0,5 мкг/мл TRCW5 і 0,5 мкг/мл HVEM-Fc [R&D кат. № 365-HV] протягом ночі за 4 °C. Планшети блокували додаванням 0,4 % (мас./об.) альбуміну бичачої сироватки (BSA) у фосфатно-сольовому буферному розчині (PBS) протягом ночі за 4 °C. Планшети промивали 1 X PBS з додаванням 0,02 % (об./об.) Tween 20. У кожну лунку додавали 50 мкл супернатанту гібридоми й інкубували протягом 1 год за кімнатної температури. Зв'язані антитіла виявляли шляхом додавання козячого IgG Fc до мишачого імуноглобуліну, кон'югованого з пероксидазою хрону [Jackson кат. № 115-036-071], розведеного 1:10 000 в блокувальному буфері з наступною інкубацією протягом 30 хв за кімнатної температури. 3, 3′, 5, 5′-тетраметилбензидиновий (TMB) субстратний буфер [Thermo кат. № 34022] додавали по 25 мкл/лунку й інкубували протягом 10 хв у темряві. Реакції зупиняли додаванням 4 M H_2SO_4 по 25 мкл/лунку. Люмінесценцію зчитували за 450 нм з застосуванням BioTek® Epoch2 Microplate Reader. Вибирали хіти, які мали сигнал, який щонайменше в 3 рази перевищував фоновий.

У двох форматах аналізу отримано 426 хітів (264 хітів - в ІФА, 194 - у SPARCL ІФА, 70 хітів були ідентифіковані в обох аналізах). З цих 426 початкових хітів було підтверджено 49 в ІФА і 32 - у SPARCL ІФА. Розглядали гібридомні злиття, які відповідали позитивним результатам зв'язування, і досліджували їхню здатність зв'язувати клітини Jurkat з застосуванням проточної цитометрії. Результати показали, що три антитіла, включно з клоном 003_F12, клоном 036_E10 і клоном 065_D03, демонстрували значне зв'язування з клітинами Jurkat, які ендогенно експресують CD3, на основі середнього індексу флуоресценції (MFI, див. таблицю 4). З застосуванням ІФА було підтверджено, що клони 003_F12 і 036_E10 (від мишей із людським каппа) є позитивними щодо легкого ланцюга каппа людини, і клон 065_D03 (від миші з людським лямбда) був негативним щодо людського лямбда. Після цього варіабельні гени цих трьох клонів секвенували.

Таблиця 15

Середній індекс флуоресценції (MFI) для зв'язування вибраних клонів із клітинами Jurkat

Ідентифікатор клону	MFI (умовні одиниці)
003_F12	176 147
036_E10	43 133
065_D03	136 269
Без антитіл	2075,61
10 нМ UCHT1	89 214,29

Далі проводили скринінг цих трьох клонів щодо їхньої здатності зв'язувати первинні Т-клітини людини й яванської макаки. Якщо коротко, первинні пан-Т-клітини людини й яванської макаки ресуспендували до концентрації 1×10^6 клітин/мл у буфері для проточного зафарбовування, і клітини висівали в концентрації 50 000 клітин/лунку. У кожну лунку додавали 50 мкл супернатанту гібридом, і суміш інкубували на льоду протягом 30 хв. Після інкубації додавали 200 мкл буфера для зафарбовування, і клітини осаджували центрифугуванням за 300 X G протягом 5 хв. Додавали антитіло до мишачого IgG, кон'юговане з Alexa-647, у концентрації 2 мкг/мл у буфері для зафарбовування в загальному об'ємі 50 мкл й інкубували протягом 30 хв на льоду. Додавали 150 мкл буфера для зафарбовування, і клітини осаджували центрифугуванням за 300 X G протягом 5 хв. Клітини ресуспендували в 30 мкл рухомого буфера, що містив барвник для мертвих клітин Sytox green у розведенні 1:1000, і досліджували на iQue Screener. Клітини гейтували на FCS/SCS для видалення детриту. Синглети гейтували на SCS-A/SCS-H, і живі клітини з популяції синглетів відбирали з застосуванням каналу BL1 як слабко негативні за забарвленням Sytox green. Зв'язування CD3 оцінювали, порівнюючи досліджувані зразки з негативним контролем із застосуванням геометричних середніх RL1

(Alexa-647). У цьому аналізі клон 065_D03 показав найвищий сигнал клітинного зв'язування (Фіг. 4A і Фіг. 4B).

Варіабельну ділянку клону 065_D03 потім клонували в каркас IgG1 з утворенням антитіла, яке позначене як CD3B815 (послідовності наведені в таблиці 16). Знову проводили скринінг CD3B815 на зв'язування з клітинами Jurkat, і було продемонстроване позитивне зв'язування з клітинами Jurkat.

Таблиця 16

Амінокислотні послідовності CD3B815

Білок	SEQ ID NO:	Амінокислотні послідовності
CD3B815 Важкий ланцюг	262	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CD3B815 Легкий ланцюг	265	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQSNSWPYT FGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Гуманізація і форматування scFv CD3-зв'язувальних доменів

Легкий ланцюг (LC) v-ділянки CD3B815 був гуманізований у форматі scFv. Якщо коротко, LC із CD3B815 трансплантували в зародкову лінію людини IGKV1-39*01-IGKJ2*01 і визначали два положення (Y49K і L78V) для зворотних мутацій від людини до миші. Це призвело до утворення варіантів, які мають один із Y49K або L78V, або обидва з Y49K і L78V. LC із CD3B815 також містив мотив NS, який становить ризик деамідування в положеннях 92-93. Таким чином, кілька створених варіантів також містили N92G. Ці варіанти й пов'язані мутації описані в таблиці 17.

Таблиця 17

Мутації в гуманізованих варіантах scFv, визначені за системою нумерації Кабата

Ідентифікація scFv	Опис	Мутації VL
CD3W234	CD3B815-HL-scFV, містить мишачий VL	жодного
CD3W238	CDR із CD3B815, трансплантований в IGKV1D-39*01	жодного
CD3W241	CDR із CD3B815, трансплантований в IGKV1D-39*01	L78V
CD3W242	CDR із CD3B815, трансплантований в IGKV1D-39*01	Y49K
CD3W243	CDR із CD3B815, трансплантований в IGKV1D-39*01	Y49K, L78V
CD3W244	CDR із CD3B815, трансплантований в IGKV1D-39*01	L78V, N92G
CD3W245	CDR із CD3B815, трансплантований в IGKV1D-39*01	Y49K, N92G
CD3W246	CDR із CD3B815, трансплантований в IGKV1D-39*01	Y49K, L78V, N92G
CD3W247	CDR із CD3B815, трансплантований в IGKV1D-39*01	N92G
CD3W248	CD3B815-HL-scFV, містить мишачий VL	N92G

У таблиці 18 наведені амінокислотні послідовності VH і VL вибраних антитіл до CD3. У таблиці 19 наведені послідовності ДНК VH і VL вибраних антитіл до CD3. У таблиці 20 наведені амінокислотні послідовності HCDR1, HCDR2 і HCDR3 за Кабатом вибраних антитіл до CD3 у системі трансдиференціювання за Кабатом. У таблиці 21 наведені амінокислотні послідовності LCDR1, LCDR2 і LCDR3 за Кабатом вибраних антитіл до CD3 у системі трансдиференціювання за Кабатом. У таблиці 22 узагальнено послідовності CDR, VH і VL вибраних антитіл до CD3. На

Фіг. 6 показане вирівнювання ділянки VL для CD3B815, CD3W244, CD3W245, CD3W246 і CD3W247.

Таблиця 18

Амінокислотні послідовності VH і VL вибраних варіантів scFv антитіл до CD3

mAb	Назва VH	Послідовність VH	VH із SEQ ID NO:	Назва VL	Послідовність VL	VL із SEQ ID NO:
CD3B815	CD3H488	EVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYN MNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVK GRFTFSRDNAKNSLDL QMSGLRAEDTAIYYCT RGWGPFDYWGQGTLV TVSS	248	CD3L372	DILLTQSPGILSVSPGE RVSFSCRARQSIGTAI HWYQQRTNGSPRLLI KYASESISGIPSRFSG SGSGTDFTLTINSVES EDIADYYCQQSNSWP YTFGGGTKLEIK	249
CD3W244	CD3H488	EVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYN MNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVK GRFTFSRDNAKNSLDL QMSGLRAEDTAIYYCT RGWGPFDYWGQGTLV TVSS	248	CD3L394	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRARQSIGT AIHWYQQKPGKAPKL LIYYASESISGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSVQ PEDFATYYCQQSGS WPYTFGQGTKLEIK	250
CD3W245	CD3H488	EVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYN MNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVK GRFTFSRDNAKNSLDL QMSGLRAEDTAIYYCT RGWGPFDYWGQGTLV TVSS	248	CD3L395	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRARQSIGT AIHWYQQKPGKAPKL LIKYASESISGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSGS WPYTFGQGTKLEIK	251
CD3W246	CD3H488	EVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYN MNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVK GRFTFSRDNAKNSLDL QMSGLRAEDTAIYYCT RGWGPFDYWGQGTLV TVSS	248	CD3L396	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRARQSIGT AIHWYQQKPGKAPKL LIKYASESISGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSVQ PEDFATYYCQQSGS WPYTFGQGTKLEIK	252
CD3W247	CD3H488	EVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYN MNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVK GRFTFSRDNAKNSLDL QMSGLRAEDTAIYYCT RGWGPFDYWGQGTLV TVSS	248	CD3L397	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRARQSIGT AIHWYQQKPGKAPKL LIYYASESISGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSGS WPYTFGQGTKLEIK	253
CD3W248	CD3H488	EVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYN MNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVK GRFTFSRDNAKNSLDL QMSGLRAEDTAIYYCT RGWGPFDYWGQGTLV TVSS	248	CD3L398	DILLTQSPGILSVSPGE RVSFSCRARQSIGTAI HWYQQRTNGSPRLLI KYASESISGIPSRFSG SGSGTDFTLTINSVES EDIADYYCQQSGSWP YTFGGGTKLEIK	254
CD3B376	CD3H219	QVQLQQSGPRLVRPSQ	122	CD3L150	QSALTQPASVSGSPG	123

Таблиця 18

Амінокислотні послідовності VH і VL вибраних варіантів scFv антитіл до CD3

mAb	Назва VH	Послідовність VH	VH із SEQ ID NO:	Назва VL	Послідовність VL	VL із SEQ ID NO:
		TLSLTCAISGDSVFNNN AAWSWIRQSPSRGLE WLGRTYYRSKWLYDYA VSVKSRITVNPDTSRNQ FTLQLNSVTPEDTALYY CARGYSSSFDYWGQG TLVTVSS			QSITISCTGTSSNIGTY KFVSWYQQHPDKAP KVLLYEVSKRPSGVS SRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDQADYHCVS YAGSGTLLFGGGTKL TVL	

Таблиця 19

Послідовності нуклеїнових кислот VH і VL гуманізованих варіантів scFv

Назва зв'язувального домену	Послідовність нуклеїнової кислоти VH	VH із SEQ ID NO:	Послідовність нуклеїнової кислоти VL	VL із SEQ ID NO:
CD3B815	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGATATAACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCATC CATTAGTACTAGTAGTAATTAC ATATACTACGCAGACTCAGTGA AGGGCCGATTCACCTTCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCAC TGGATCTGCAAATGAGCGGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGAGGCTG GGGGCCTTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCA	273	GATATACTTCTTACCCAGAGTC CCGGCATCCTCTCCGTTAGCC CTGGGGAGAGAGTCTCATTCT CATGCCGAGCCAGACAGTCAA TTGGTACCGCAATACACTGGT ATCAACAGCGGACCAATGGTT CTCCCCGACTTCTGATAAAGTA CGCATCAGAATCAATTAGTGG AATACCATCAAGATTTAGTGGC TCAGGGAGTGGAACCGATTTT ACTCTGACCATCAACTCAGTG GAATCTGAGGACATTGCCGAC TACTACTGTCAACAAAGCAATA GTTGGCCATATACCTTCGGAG GCGGAACTAAATTGGAGATAA AA	276
CD3W244	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGATATAACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCATC CATTAGTACTAGTAGTAATTAC ATATACTACGCAGACTCAGTGA AGGGCCGATTCACCTTCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCAC TGGATCTGCAAATGAGCGGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGAGGCTG GGGGCCTTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCA	273	GACATCCAGATGACACAGTCA CCTTCTAGTTTGTCTGCTTCTG TAGGCGACCGTGTAACTATCA CCTGTCGAGCCCGTCAAAGTA TTGGTACTGCCATTCACTGGTA CCAACAAAAACCTGGCAAAGC TCCAAAACTCTTGATCTACTAT GCCTCCGAAAGCATATCAGGG GTCCCAAGCAGATTCTCAGGC AGTGGCAGTGGCACTGACTTC ACTCTCACCATTTCTAGCGTGC AACCAGAGGACTTCGCCACTT ATTACTGCCAACAGTCAGGGA GCTGGCCCTACACCTTCGGCC AAGGTACAAAACTGGAGATCA AA	277
CD3W245	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACCT	273	GACATACAAATGACACAATCAC CCTCTTCTCTTTCTGCAAGCGT TGGCGACCGTGTCACTATCAC TTGTCGAGCCCGCCAGTCCAT	278

Таблиця 19

Послідовності нуклеїнових кислот VH і VL гуманізованих варіантів scFv

Назва зв'язувального домену	Послідовність нуклеїнової кислоти VH	VH із SEQ ID NO:	Послідовність нуклеїнової кислоти VL	VL із SEQ ID NO:
	TCAGTAGATATAACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCATC CATTAGTACTAGTAGTAATTAC ATATACTACGCAGACTCAGTGA AGGGCCGATTCACCTTCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCAC TGGATCTGCAAATGAGCGGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGAGGCTG GGGGCCTTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCA		AGGTACTGCCATTCACTGGTA TCAACAGAAGCCTGGCAAGGC TCCCAAACTCCTGATTAAGTAT GCCAGCGAGAGCATTTCCGGC GTACCTTCAAGATTTTCCGGCT CCGGTAGTGGGACAGATTTCA CTCTCACTATATCTAGCCTCCA ACCAGAAGATTTCGCCACTTA CTACTGTCAACAATCAGGTTCA TGGCCTTACACTTTCGGCCAG GGGACAAAATTGGAGATCAAG	
CD3W246	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGATATAACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCATC CATTAGTACTAGTAGTAATTAC ATATACTACGCAGACTCAGTGA AGGGCCGATTCACCTTCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCAC TGGATCTGCAAATGAGCGGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGAGGCTG GGGGCCTTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCA	273	GACATCCAAATGACTCAATCAC CTAGCAGCCTCTCCGCCTCCG TTGGAGATAGAGTGACAATAA CTTGCCGAGCCCGGCAAAGTA TCGGAACTGCTATTCACTGGT ATCAACAAAAACCTGGAAAGG CACCTAAGCTCTTGATTAAATA CGCTTCTGAGTCCATCTCCGG CGTGCCTTCACGATTCAGCGG CAGCGGTAGTGGTACTGACTT TACCCTCACTATTAGTTCTGTT CAGCCAGAGGACTTCGCAACT TATTACTGCCAACAGAGTGGTT CCTGGCCATACACTTTTGGCC AGGGGACTAAATTGGAAATCA AA	279
CD3W247	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGATATAACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCATC CATTAGTACTAGTAGTAATTAC ATATACTACGCAGACTCAGTGA AGGGCCGATTCACCTTCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCAC TGGATCTGCAAATGAGCGGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGAGGCTG GGGGCCTTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCA	273	GACATCCAAATGACTCAAAGC CCCTCTAGTTTGAGTGCATCT GTAGGTGACCGGGTAACAATC ACCTGCCGTGCCCGGCAAAGT ATAGGTACTGCAATCCACTGG TACCAGCAAAAACCCGGCAAA GCACCAAAGCTGCTCATATAC TATGCTAGTGAGAGCATTTCTG GCGTTCCTAGTCGATTTTCTG GATCAGGGAGTGGAACTGATT TTACACTGACAATCAGCAGCC TCCAACCCGAAGACTTCGCCA CCTACTATTGTCAGCAGTCTG GGTCCTGGCCTTACACATTCG GTCAAGGAACTAAATTGGAGA TCAAA	280
CD3W248	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGATATAACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA	273	GACATTTTGCTGACACAGAGC CCTGGTATCCTCTCAGTCAGT CCAGGGGAACGCGTTTCATTT AGCTGCCGTGCTCGACAGAGC ATTGGGACCGCAATCCACTGG TACCAACAAAGAACTAACGGTT	281

Таблиця 19

Послідовності нуклеїнових кислот VH і VL гуманізованих варіантів scFv

Назва зв'язувального домену	Послідовність нуклеїнової кислоти VH	VH із SEQ ID NO:	Послідовність нуклеїнової кислоти VL	VL із SEQ ID NO:
	GGGGCTGGAGTGGGTCTCATC CATTAGTACTAGTAGTAATTAC ATATACTACGCAGACTCAGTGA AGGGCCGATTCACCTTCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCAC TGGATCTGCAAATGAGCGGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGAGGCTG GGGGCCTTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCA		CACCACGGCTTTTGATTAAGTA TGCCTCCGAATCCATCAGTGG CATTCCTAGTCGTTTTTCTGGA TCAGGATCAGGCACCGACTTT ACTCTCACAATTAATAGTGTCG AAAGTGAGGACATTGCAGACT ATTATTGTCAGCAATCCGGTTC CTGGCCCTATACTTTTGGTGG TGGTACTAAGTTGGAAATTAAA	
CD3B376	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCT GGCCCTAGACTCGTGCGGCCT TCCCAGACCCTGTCTCTGACCT GTGCCATCTCCGGCGACTCCG TGTTCAACAACAACGCCGCCT GGTCCTGGATCCGGCAGAGCC CTTCTAGAGGCCTGGAATGGC TGGGCCGGACCTACTACCGGT CCAAGTGGCTGTACGACTACG CCGTGTCCGTGAAGTCCCGGA TCACCGTGAACCCTGACACCT CCCGGAACCAGTTCACCCTGC AGCTGAACTCCGTGACCCCTG AGGACACCGCCCTGTACTACT GCGCCAGAGGCTACTCCTCCT CCTTCGACTATTGGGGCCAGG GCACCCTCGTGACCGTGTCCT CT	275	AGTCTGCTCTGACCCAGCCTG CCTCCGTGTCTGGCTCTCCCG GCCAGTCCATCACCATCAGCT GTACCGGCACCTCCTCCAACA TCGGCACCTACAAGTTCGTGT CCTGGTATCAGCAGCACCCCG ACAAGGCCCCCAAAGTGCTGC TGTACGAGGTGTCCAAGCGGC CCTCTGGCGTGTCCTCCAGAT TCTCCGGCTCCAAGTCTGGCA ACACCGCCTCCCTGACCATCA GCGGACTGCAGGCTGAGGAC CAGGCCGACTACCACTGTGTG TCCTACGCTGGCTCTGGCACC CTGCTGTTTGGCGGAGGCACC AAGCTGACCGTGCTG	283

Таблиця 20

Амінокислотні послідовності HCDR1, HCDR2 і HCDR3 вибраних антитіл scFv до CD3 з застосуванням трансдиференціювання за Кабатом

mAb	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
CD3B815	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W244	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W245	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W246	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W247	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W248	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3B376	NNNAAWS	116	RTYYRSKWLYDYAVSVKS	117	GYSSSFDY	118

Таблиця 21

Амінокислотні послідовності LCDR1, LCDR2 і LCDR3 вибраних антитіл scFv до CD3 з застосуванням трансдиференціювання за Кабатом

mAb	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
CD3B815	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSNSWPYT	260
CD3W244	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3W245	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3W246	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3W247	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3W248	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3B376	TGTSSNIGTYKFVS	119	EVSKRPS	120	VSYAGSGTLL	121

Таблиця 22

HCDR1, HCDR2, HCD3, LCD1, LCD2, LCD3, VH і VL антитіл до CD3

Антитіло	Ділянка	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO:
CD3B815	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSNSWPYT	260
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAP GKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQM SGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L372)	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGS PRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYC QQSNSWPYTFGGGTKLEIK	249
CD3W244	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAP GKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQM SGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L394)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKA PKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYY CQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	250
CD3BW245	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAP GKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQM SGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L395)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKA PKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	251
CD3BW246	HCDR1	RYNMN	255

Таблиця 22

HCDR1, HCDR2, HCD3, LCD1, LCD2, LCD3, VH і VL антитіл до CD3

Антитіло	Ділянка	Амінокислотна послідовність	SEQ ID NO:
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAP GKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQM SGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L396)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKA PKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYY CQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	252
CD3BW247	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAP GKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQM SGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L397)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKA PKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	253
CD3BW248	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAP GKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQM SGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L398)	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGS PRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYC QQSGSWPYTFGGGTKLEIK	254
CD3B376	HCDR1	NNNAAWS	116
	HCDR2	RTYYRSKWLYDYAVSVKS	117
	HCDR3	GYSSSFDY	118
	LCDR1	TGTSSNIGTYKFVS	119
	LCDR2	EVSKRPS	120
	LCDR3	VSYAGSGTLL	121
	VH (CD3H219)	QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWSWIRQS PSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVNPDTSRNQFTL QLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFDYWGQGTLVTVSS	122
	VL (CD3L150)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIGTYKFVSWYQQHPD KAPKVLLYEVSKRPSGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDQA DYHCVSYAGSGTLLFGGGTKLTVL	123

Консенсусна послідовність

На Фіг. 6 показане вирівнювання ділянок VL для CD3B815, CD3W244, CD3W245, CD3W246 і CD3W247. Залишки HCDR і LCDR підкреслені. Консенсусну амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 157 визначали для ділянки VL і.

SEQ ID NO: 157

DIQX$_1$TQSPX$_2$X$_3$LSX$_4$SX$_5$GX$_6$RVX$_7$X$_8$X$_9$CRARQSIGTAIHWYQQKX$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$PX$_{14}$LLIX$_{15}$YASESI SGX$_{16}$PSRFSGSGSGTDFTLTIX$_{17}$SX$_{18}$QX$_{19}$EDX$_{20}$AX$_{21}$YYCQQSX$_{22}$SWPYTFGX$_{23}$GTKLEIK

де X$_1$ являє собою L або M; X$_2$ являє собою G або S; X$_3$ являє собою I або S; X$_4$ являє собою V або A; X$_5$ являє собою P або V; X$_6$ являє собою E або D; X$_7$ являє собою S або T; X$_8$ являє собою F або I; X$_9$ являє собою S або T; X$_{10}$ являє собою T або P; X$_{11}$ являє собою N або G; X$_{12}$ являє собою G або K; X$_{13}$ являє собою S або A; X$_{14}$ являє собою R або K; X$_{15}$ являє собою K або Y; X$_{16}$ являє собою I або V; X$_{17}$ являє собою N або S; X$_{18}$ являє собою V або L; X$_{19}$ являє собою S або P; X$_{20}$ являє собою L або F; X$_{21}$ являє собою D або T; X$_{22}$ являє собою N або G; або X$_{23}$ являє собою G або Q.

Зв'язування гуманізованих варіантів scFv антитіл до CD3 із CD3 після теплового шоку.

Варіабельні ділянки молекул антитіл до CD3 форматували у вигляді scFv в орієнтації VH-лінкер-VL із застосуванням лінкера GTEGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO: 108) для експресії в E. coli., і потім проводили скринінг на зв'язування з рекомбінантним CD3 (гомодимерний CD3εγ-Fc, CD3W147, SEQ ID NO: 339), зв'язування з Т-клітинами й термостабільність.

CD3W147 (SEQ ID NO: 339):

QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEF SELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSQSIKGNHLV KVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPL QVYYRMGSGSLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTFPPSQEE MTKNQVSLRCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTKPVLDSDGSFRLESRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGGHHHHHH

Якщо коротко, послідовності, які кодують scFv, клонували у вектор pADL™-22c, який має лідерну послідовність PelB для секреції. Клітини E. coli трансформували плазмідою і вирощували протягом ночі за 37 °C у середовищі 2xYT для мікробного росту з додаванням 100 мкг/мл карбеніциліну. Експресію білка індукували додаванням 1 мМ IPTG, і культури вирощували протягом ночі. Після експресії клітини осаджували центрифугуванням за 2200 X g протягом 5 хв, і супернатанти збирали й досліджували безпосередньо на зв'язування з біотинільованим CD3W147 із застосуванням ІФА.

Послідовності білків scFv-HL, експресовані в E. coli, наведені в таблиці 24.

Таблиця 24

Амінокислотні послідовності scFv-HL E. Coli

scFv	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність
CD3W234-HL-E.c.	342	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPRL LIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQSNS WPYTFGGGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W238-HL-E.c.	343	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPK LLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS NSWPYTFGQGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W242-HL-E.c.	344	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPK LLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS NSWPYTFGQGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W243-HL-E.c.	345	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPK LLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQS

Таблиця 24

Амінокислотні послідовності scFv-HL E. Coli

scFv	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність
		NSWPYTFGQGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W244-HL-E.c.	346	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPK LLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQS GSWPYTFGQGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W245-HL-E.c.	347	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPK LLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS GSWPYTFGQGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W246-HL-E.c.	348	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPK LLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQS GSWPYTFGQGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W247-HL-E.c.	349	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPK LLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS GSWPYTFGQGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W248-HL-E.c.	350	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGK GLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRA EDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGTEGKSSGSGSESKST DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPRL LIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQSGS WPYTFGGGTKLEIKGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS

Зв'язування варіантів scFv антитіл до CD3 з CD3 визначали з застосуванням ІФА. Біотинільований CD3W147 (SEQ ID NO: 339) іммобілізували на планшеті в концентраціях у діапазоні від 0,039 мкг/мл до 2,5 мкг/мл у 2-кратних розведеннях із наступною інкубацією за кімнатної температури протягом 45 хв. Зв'язаний scFv виявляли з застосуванням курячих антитіл до HA, кон'югованих із пероксидазою хрону, і потім виявляли з застосуванням хемілюмінесцентного субстрату. Усі досліджені молекули scFv, отримані з CD3B815, зв'язувалися із CD3ε (Фіг. 5).

Потім молекули scFv досліджували щодо їхньої здатності зв'язувати Т-клітини з застосуванням проточної цитометрії. Якщо коротко, Т-клітини людини розморожували й ресуспендували в буфері для проточного зафарбовування до концентрації 1x10^6 клітин/мл і висівали в концентрації 50 000 клітин/лунку. Для порівняння застосовували позитивний контроль CD3W36, що складався з антитіла SP34 до CD3, у форматі \scFv-LH, і негативний контроль - B23, scFv, націлений на F-глікопротеїн респіраторно-синцитіального вірусу. Супернатанти E. coli додавали по 150 мкл/лунку й інкубували за 4 °C протягом 1 год. Після інкубації планшети промивали буфером для зафарбовування і проявляли антитілом до His, кон'югованим з Alexa-647, у буфері для зафарбовування. Після інкубації до суміші додавали 200 мкл рухомого буфера IntelliCyt, і клітини ресуспендували в 30 мкл рухомого буфера, який містив 1 : 1000 барвника для мертвих клітин Sytox Green й аналізували на iQue Screener. Гейтування й аналіз виконували, як описано вище. Усі молекули scFv, отримані із CD3B815, демонстрували середні індекси флуоресценції, які узгоджувалися зі зв'язуванням Т-клітин (таблиця 25).

Таблиця 25

Зв'язування гуманізованих молекул scFv, опосередковане Т-клітинами

Білок	MFI (n=2)
CD3W245-HL-E.c.	178140,0
CD3W244-HL-E.c.	165631,0
CD3W246-HL-E.c.	153895,8
CD3W238-HL-E.c.	137380,4
CD3W242-HL-E.c.	126105,9
CD3W243-HL-E.c.	111347,6
CD3W241-HL-E.c.	120793,8
CD3W247-HL-E.c.	110932,3

Таблиця 25

Зв'язування гуманізованих молекул scFv, опосередковане Т-клітинами

Білок	MFI (n=2)
CD3W248-HL-E.c.	60437,1
CD3W234-HL-E.c.	66790,3
B23	51,8
CD3W36	99451,6

Ідентифікація епітопів

Епітоп на CD3 визначали з застосуванням мас-спектрометрії з воднево-дейтерієвим обміном (HDX-MS). Для експерименту HDX як контроль застосовували клон антитіла OKT3, оскільки його епітоп на CD3ε відомий за кристалічною структурою (PDB ID 1SY6) [Kjer-Nielsen, L. et al.; Proc Natl Acad Sci USA 101, 7675-7680].

Експеримент із реакцією обміну для HDX-MS. Реакцію обміну ініціювали шляхом змішування 10 мкл 10 мкМ CD3W220 (SEQ ID NO: 340), яке складалося із CD3εγ, злитого з лінкерною ділянкою 26-аа, злитою з доменом сироваткового альбуміну, з 1,2-молярним надлишком ліганду або без нього, і 30 мкл H_2O або дейтерованого буфера (20 мМ MES, pH 6,4, 150 мМ NaCl у 95 % D2O або 20 мМ тріс, pH 8,4, 150 мМ NaCl у 95 % D2O). Реакційну суміш інкубували протягом 15, 50, 150, 500 або 1500 с за 1,2 °C. Розчин із реакцією обміну гасили додаванням охолоджених 40 мкл 8 М сечовини, 1 М TCEP, pH 3,0 і негайно аналізували.

CD3W220 (CD3εγ-HSA-6xHis) (SEQ ID NO: 340):

QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEF
SELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSQSIKGNHLV
KVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPL
QVYYRMGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE
SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVM
CTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKA
SSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRA
DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFL
GMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF
EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCV
LHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE
LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSHHHHHHHH

Загальна процедура збирання даних HDX-MS. Підготовку зразків для HDX-MS проводили з застосуванням автоматизованої системи HDx (LEAP Technologies, м. Морісвіль, штат Північна Кароліна). Колонки й помпа були такими; протеазна колонка, протеаза типу XIII (протеаза з Aspergillus saitoi, тип XIII)/пепсин (мас./мас., 1 : 1; 2,1 x 30 мм) [NovaBioAssays Inc., м. Вуберн, штат Массачусетс]; пастка, попередня колонка ACQUITY UPLC BEH C18 VanGuard Pre-column (2,1x5 мм) (Waters, м. Мілфорд, штат Массачусетс), аналітична - Accucore C18 (2,1x100 мм) [Thermo Fisher Scientific, м. Волтгем, штат Массачусетс]; і помпа для PX, VH-P10-A (Thermo Fisher Scientific). Завантажувальну помпу (від протеазної колонки до колонки-пастки) налаштовували на швидкість 600 мкл/хв з застосуванням 99 % води, 1 % ацетонітрилу, 0,1 % мурашиної кислоти. Градієнтну помпу (від колонки-пастки до аналітичної колонки)

налаштовували на градієнт від 8 % до 28 % ацетонітрилу в 0,1 % водному розчині мурашиної кислоти протягом 20 хв за швидкості 100 мкл/хв.

Збирання даних MS. Мас-спектрометричні аналізи проводили з застосуванням мас-спектрометра LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos [Thermo Fisher Scientific] з капілярною температурою 275 °C, роздільною здатністю 150 000 і діапазоном мас (m/z) 300-1800.

Отримання даних HDX-MS. Перед експериментами HDX для ідентифікації пептидів у недейтерованих зразках застосовували BioPharma Finder 3.0 (Thermo Fisher Scientific). В експериментах HDX для отримання значень центроїдів із файлів необроблених даних MS застосовували HDExaminer версії 2.5 [Sierra Analytics, м. Модесто, штат Каліфорнія].

Аналіз даних HDX-MS. Отримані дані HDX-MS додатково аналізували в Excel. Усі моменти часу обміну (за pH 6,4 або pH 8,4 за 1,2 °C) перетворювали на еквівалентні моменти часу за pH 7,4 і 23 °C (наприклад, 15 с за pH 6,4 за 1,2 °C еквівалентні 0,15 с за pH 7,4 за 23 °C; таблиця 23).

Таблиця 23

Умови реакції HDX і моменти часу обміну залежно від часу обміну, скоректовані для pH 7,4 і 23 °C

Час, скоректований за pH 7,4, 23 °C (с)	pH 6,4 1,2 °C (с)	pH 8,4 1,2 °C (с)
0,015	-----	-----
0,05	-----	-----
0,15	15	-----
0,5	50	-----
1,5	150	-----
5	500	-----
15	1500	15
50	-----	50
150	-----	150
500	-----	500
1500	-----	1500

Результати. Інкубація KLCB91 - біспецифічних антитіл, які містили CD3W245, як плеча до CD3, як описано в прикладі 5, з рекомбінантним CD3ε (SEQ ID NO: 340), приводила до різних типів загального захисту й ступенів захисту в специфічних сегментах антигена. Як KLCB91, так і OKT3 захищали несуцільні сегменти (Фіг. 7), що вказує на конформаційно неідентичні епітопи. Захищені сегменти наносили на мапу кристалічної структури CD3ε (PDB 1SY6) для візуалізації зв'язувальних епітопів у трьох вимірах.

Відповідно до кристалічної структури OKT3, зв'язаного із CD3ε (Uniprot ID P07766), було встановлено, що епітоп OKT3 складається з пептидів, які покривають залишки, що охоплюють 29–37, 79–84 і 87–89 у CD3ε (SEQ ID NO: 340 і Фіг. 7). CD3W245, зв'язаний з епітопом, який частково перекривається з епітопом OKT3, і включав амінокислотні залишки 29–37 (PQYPGSEIL, SEQ ID NO 341), 55–63 (GSDEDHLSL, SEQ ID NO: 448) і 79–84 (PRGSKP, SEQ ID NO: 449) у CD3ε із SEQ ID NO: 340 (Фіг. 7).

Приклад 5. Створення біспецифічних антитіл до hK2xCD3

Ділянки VH/VL антитіл до hK2, отримані в прикладах 1–3, і ділянки VH/VL антитіла до CD3 з прикладу 4 конструювали в біспецифічному форматі й експресували як IgG1.

Конструювання scFv CD3 для створення біспецифічного hK2/CD3

Ділянки VH/VL CD3 конструювали як scFv в орієнтаціях або VH-лінкер-VL, або VL-лінкер-VH із застосуванням лінкера із SEQ ID NO: 7 (таблиця 1). Амінокислотні послідовності молекул антитіл до CD3 у форматі scFv наведені в таблиці 26. Молекули scFv VH-лінкер-VL або VL-лінкер-VH, які зв'язують CD3, додатково конструювали у форматі scFv-шарнір-CH2-CH3, який містить мутацію сайленсингу Fc (L234A/L235A/D265S) і мутації T350V/L351Y/F405A/Y407V, сконструйовані для сприяння селективній гетеродимеризації. Поліпептид із SEQ ID NO: 109 застосовували як шарнір-CH2-CH3 константного домену. Амінокислотні послідовності молекул антитіл до CD3 у форматі scFv-шарнір-CH2-CH3 (scFv-Fc) наведені в таблиці 27. SEQ ID NO: ДНК молекул антитіл до CD3 у форматі scFv і у форматі scFv-шарнір-CH2-CH3 (scFv-Fc) наведені в таблиці 28.

SEQ ID NO: 109 (huIgG1_G1m(17)-шарнір-Fc_C220S_AAS_ZWA)
EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
VYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Таблиця 26

Послідовності ScFv вибраних антитіл до CD3

Назва scFv	Абревіатура	Амінокислотна послідовність ScFv	SEQ ID NO:
scFv29	CD3W244_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPG KGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGL RAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPE DFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	328
scFv30	CD3W244_LH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAP KLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQ QSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLV ESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEW VSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTA IYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	329
scFv31	CD3W245_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPG KGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGL RAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	330
scFv32	CD3W245_LH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAP KLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SGSWPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVE SGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAI YYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	331
scFv33	CD3W246_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPG KGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGL RAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPE DFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	332
scFv34	CD3W246_LH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAP KLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQ QSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLV ESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEW VSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTA IYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	333
scFv35	CD3W247_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPG KGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGL RAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	334
scFv36	CD3W247_LH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAP KLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SGSWPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVE SGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAI YYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	335

Таблиця 26

Послідовності ScFv вибраних антитіл до CD3

Назва scFv	Абревіатура	Амінокислотна послідовність ScFv	SEQ ID NO:
scFv37	CD3W248_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPG KGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGL RAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDI ADYYCQQSGSWPYTFGGGTKLEIK	336
scFv38	CD3W248_LH	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPR LLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQS GSWPYTFGGGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVES GGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVS SISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	337

Таблиця 27

SEQ ID NO і амінокислотні послідовності scFv-Fc (scFv-шарнір CH2-CH3) антитіл до CD3

Назва scFv	Назва антитіла	Амінокислотні послідовності scFv-Fc (scFv-шарнір CH2-CH3)	SEQ ID NO:
scFv29	CD3W244-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYY CTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIYYASE SISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQ GTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	326
scFv30	CD3W244-LH-Fc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIY YASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYT FGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADS VKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQG TLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	327
scFv31	CD3W245-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYY CTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKYASE SISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQG TKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	375
scFv32	CD3W245-LH-Fc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIK YASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYT FGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGG	376

Таблиця 27

SEQ ID NO і амінокислотні послідовності scFv-Fc (scFv-шарнір CH2-CH3) антитіл до CD3

Назва scFv	Назва антитіла	Амінокислотні послідовності scFv-Fc (scFv-шарнір CH2-CH3)	SEQ ID NO:
		SLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADS VKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQG TLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	
scFv33	CD3W246-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYY CTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKYASE SISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQ GTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	377
scFv34	CD3W246-LH-Fc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIK YASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYT FGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADS VKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQG TLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	453
scFv35	CD3W247-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYY CTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIYYASE SISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQG TKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	379
scFv36	CD3W247-LH-Fc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIY YASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYT FGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADS VKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQG TLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	380
scFv37	CD3W248-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYY CTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDILLT	381

Таблиця 27

SEQ ID NO і амінокислотні послідовності scFv-Fc (scFv-шарнір CH2-CH3) антитіл до CD3

Назва scFv	Назва антитіла	Амінокислотні послідовності scFv-Fc (scFv-шарнір CH2-CH3)	SEQ ID NO:
		QSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPRLLIKYASES ISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQSGSWPYTFGGGT KLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
scFv38	CD3W248-LH-Fc	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQSGSWPYTF GGGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSL RLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVK GRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTL VTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	382

Таблиця 28

SEQ ID NO ДНК антитіл до CD3 у форматах scFv і scFv-шарнір-CH2-CH3 (scFv-Fc)

Назва антитіла	SEQ ID NO ДНК ScFv	SEQ ID NO ДНК scFv-Fc
CD3W244_HL	384	394
CD3W244_LH	385	395
CD3W245_HL	386	396
CD3W245_LH	387	397
CD3W246_HL	388	398
CD3W246_LH	389	399
CD3W247_HL	390	400
CD3W247_LH	391	401
CD3W248_HL	392	402
CD3W248_LH	393	403

SEQ ID NO: 384 (scFv CD3W244_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGG
CTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAG
CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCAC
CGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAG
CGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT
GACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTG
GCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 385 (scFv CD3W244_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCA
GCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCG
CCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG
AGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCG

GAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGC
CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCC
CAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCG
ACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGA
TGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCG
ACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SEQ ID NO: 386 (scFv CD3W245_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGG
CTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAG
CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCAC
CGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAG
CGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT
GACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTG
GCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 387 (scFv CD3W245_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTC
AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTC
GCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTG
GAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGC
GGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCG
CCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCC
GACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAG
ATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTC
GACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SEQ ID NO: 388 (scFv CD3W246_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGG
CTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAG
CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCAC
CGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAG
CGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT
GACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTG
GCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 389 (scFv CD3W246_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTC
AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTC
GCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTG
GAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGC
GGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCG
CCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCC
GACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAG
ATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTC
GACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SEQ ID NO: 390 (scFv CD3W247_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGG
CTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAG
CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCAC
CGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAG
CGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT
GACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTG
GCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 391 (scFv CD3W247_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCA
GCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCG
CCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG
AGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCG
GAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGC
CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCC
CAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCG
ACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGA
TGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCG
ACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SEQ ID NO: 392 (scFv CD3W248_HL)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG
GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCA
GTGAAGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCG
GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTG
GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGG
CAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCT
GTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCCATAC
ACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCT
CTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGT
GTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCG
GAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

SEQ ID NO: 393 (scFv CD3W248_LH)

GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTT
CTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGT
TCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGG
CAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATT
ATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCGGAGGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAA
AGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCG
AGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT
GTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA
GGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCAGTGA
AGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCGGCCT
GAGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTGGGGC
CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 394 (scFv-Fc CD3W244_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGG
CTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAG
CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCAC

CGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAG
CGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT
GACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTG
GCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACT
CACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 395 (scFv-Fc CD3W244_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCA
GCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCG
CCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG
AGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCG
GAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGC
CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCC
CAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCG
ACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGA
TGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCG
ACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTC
ACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC
AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG
CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTA
CCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC
CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 396 (scFv-Fc CD3W245_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGG
CTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAG
CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCAC
CGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAG
CGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT
GACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTG
GCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACT
CACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA

CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 397 (scFv-Fc CD3W245_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTC
AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTC
GCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTG
GAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGC
GGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCG
CCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCC
GACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAG
ATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTC
GACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACT
CACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 398 (scFv-Fc CD3W246_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGG
CTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAG
CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCAC
CGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAG
CGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT
GACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTG
GCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACT
CACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 399 (scFv-Fc CD3W246_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTC
AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTC
GCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTG
GAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGC
GGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCG
CCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC

CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCC
GACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAG
ATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTC
GACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACT
CACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 400 (scFv-Fc CD3W247_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGG
CTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAG
CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCAC
CGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAG
CGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT
GACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTG
GCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACT
CACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 401 (scFv-Fc CD3W247_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCA
GCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCG
CCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG
AGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCG
GAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGC
CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCC
CAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCG
ACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGA
TGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCG
ACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTC
ACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC
AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG
CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTA
CCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC

CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 402 (scFv-Fc CD3W248_HL)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG
GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCA
GTGAAGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCG
GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTG
GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGG
CAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCT
GTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCCATAC
ACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCT
CTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGT
GTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCG
GAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAAGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACATGTCCACC
GTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA
CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGA
CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGA
CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCC
GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 403 (scFv-Fc CD3W248_LH)

GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTT
CTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGT
TCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGG
CAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATT
ATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAA
AGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCG
AGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT
GTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA
GGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCAGTGA
AGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCGGCCT
GAGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTGGGGC
CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACATGTCCAC
CGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGA
CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCC
GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

Конструювання Fab CD3 для створення біспецифічного hK2/CD3

Специфічні до CD3 ділянки VH і VL конструювали у форматах VH-CH1-шарнір-CH2-CH3 і VL-CL відповідно й експресували як IgG1. Поліпептид із SEQ ID NO: 158, який включає мутацію сайленсингу Fc L234A/L235A/D265S і мутацію CH3 T350V/L351Y/F405A/Y407V, сконструйовані для сприяння селективній гетеродимеризації, застосовували для створення CD3-специфічного VH-CH1-шарнір-CH2-CH3 (таблиця 29).

SEQ ID NO: 158 (huIgG1_G1m(17)_AAS_ZWA)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Поліпептиди із SEQ ID NO: 309 або 447 застосовували для створення CD3-специфічного VL-CL (Таблиця 30)

SEQ ID NO: 309 (легкий ланцюг каппа людини)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 447 (легкий ланцюг лямбда людини)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNK
YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO: послідовностей ДНК молекул антитіл до CD3 у форматі VH-CH1-шарнір-CH2-CH3 і у форматі Vl-CL наведені в таблиці 31.

Таблиця 29

VH-CH1-шарнір-CH2-CH3. Амінокислотні послідовності важкого ланцюга вибраних антитіл до CD3

Білок HC	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність HC
CD3W244 HC, CD3W245 HC, CD3W246 HC, CD3W247 HC, CD3W248 HC,	264	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEW VSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTR GWGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
CD3B376 HC	359	QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWSWIRQSPSRGLE WLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVNPDTSRNQFTLQLNSVTPEDTALY YCARGYSSSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG

Таблиця 30

Амінокислотні послідовності легкого ланцюга VL-CL вибраних антитіл до CD3

Білок HC	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність LC
LC CD3W244	266	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIYY ASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
LC CD3W245	267	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKY ASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
LC CD3W246	268	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKY

Таблиця 30

Амінокислотні послідовності легкого ланцюга VL-CL вибраних антитіл до CD3

Білок HC	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність LC
		ASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
LC CD3W247	269	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIYY ASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
LC CD3W248	270	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPRLLIKYA SESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQSGSWPYTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
LC CD3B376	272	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIGTYKFVSWYQQHPDKAPKVLL YEVSKRPSGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDQADYHCVSYAGSGTL LFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS

Таблиця 31

SEQ ID NO кДНК HC антитіл до CD3 у форматі VH-CH1-шарнір-CH2-CH3 (HC) і LC у форматі VL-CL (LC)

Антитіло	кДНК HC із SEQ ID NO:	кДНК LC із SEQ ID NO:
CD3W244	471	311
CD3W245	471	452
CD3W246	471	313
CD3W247	471	314
CD3W248	471	315
CD3B376	471	317

SEQ ID NO: 471 (кДНК HC CD3W244, CDRW245, CD3W246, CD3W247, CD3W248)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCCCCA
GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGAC
AGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATG
AGCGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC
CCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG
GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC
ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT
GGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCT
GAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGT
TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT
ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG

GCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGTAAA

SEQ ID NO: 311 (кДНК LC CD3W244)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCA
GCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCG
CCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG
AGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAA
GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG
GGAGAGTGT

SEQ ID NO: 452 (кДНК LC CD3W245)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTC
AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTC
GCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTG
GAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG
GGAGAGTGT

SEQ ID NO: 313 (кДНК LC CD3W246)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTC
AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTC
GCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTG
GAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG
GGAGAGTGT

SEQ ID NO: 314 (кДНК LC CD3W247)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC
ATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGC
AAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCA
GCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCG
CCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG
AGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAA
GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG
GGAGAGTGT

SEQ ID NO: 315 (кДНК LC CD3W248)

GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTT
CTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGT
TCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGG
CAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATT
ATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA
CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT
GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG

CACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGT

Конструювання scFv-Fc hK2 для створення біспецифічного hK2/CD3

Ділянки VH/VL hK2, сконструйовані як scFv в орієнтаціях або VH-лінкер-VL, або VL-лінкер-VH із застосуванням лінкера із SEQ ID NO: 7 (таблиця 1), як описано в прикладі 2, додатково конструювали у форматі scFv-шарнір-CH2-CH3, який містить мутацію сайленсингу Fc (L234A/L235A/D265S) і мутації T350V/T366L/K392L/T394W, сконструйовані для сприяння селективній гетеродимеризації, і експресували як IgG1. Поліпептид із SEQ ID NO: 110 застосовували як шарнір-CH2-CH3 константного домену.

SEQ ID NO: 110 (huIgG1_G1m(17)-шарнір-Fc_C220S_AAS_ZWB)

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Амінокислотні послідовності молекул антитіл до hK2 у форматі scFv-шарнір-CH2-CH3 (scFv-Fc) наведені в таблиці 32.

Таблиця 32

Амінокислотні послідовності молекул антитіл до hK2 у форматі scFv-Fc, які застосовуються для створення біспецифічного hK2/CD3

Білок	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність
KL2B359-LH-scFv-Fc	351	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPG QPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFC QQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQ ESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIG YISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B413-LH-scFv-Fc	352	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKL LIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLN SYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIK QDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B467-LH-scFv-Fc	353	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPV LVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQV WDSSSDHPVVFGGGTKVTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQ LVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLE WVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQ VSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Таблиця 32

Амінокислотні послідовності молекул антитіл до hK2 у форматі scFv-Fc, які застосовуються для створення біспецифічного hK2/CD3

Білок	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність
KL2B494-LH-scFv-Fc	357	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPV LVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQV WDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEW VSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSEPKSSDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTK NQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Конструювання Fab-Fc hK2 для створення біспецифічного hK2/CD3

Специфічні до hK2 ділянки VH і VL конструювали у форматах VH-CH1-шарнір-CH2-CH3 і VL-CL відповідно. Поліпептид із SEQ ID NO: 378, який містить мутацію сайленсингу Fc L234A/L235A/D265S і мутацію CH3 T350V/T366L/K392L/T394W, сконструйовану для сприяння селективній гетеродимеризації, застосовували для створення KLK2-специфічного VH-CH1-шарнір-CH2-CH3).

SEQ ID NO: 378 (huIgG1_G1m(17)_AAS_ZWB)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Поліпептиди із SEQ ID NO: 309 або 447 застосовували для створення hK2-специфічного VL-CL.

SEQ ID NO: 309 (легкий ланцюг каппа людини)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 447 (легкий ланцюг лямбда людини)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Амінокислотні послідовності HC Fab-Fc hK2 наведені в таблиці 33.

Таблиця 33

Амінокислотні послідовності HC Fab-Fc hK2 (VH-CH1-шарнір-CH2-CH3)
для створення біспецифічного hK2/CD3

Білок	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність
KL2B30 Fab HC	354	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGL EWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRE EMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
KL2B242 Fab HC	355	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGL EWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTA VYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMT KNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B53 Fab HC	356	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKG LEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV SVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPS REEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG
KL2B30 Fab з K477	361	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGL EWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRE EMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK

Біспецифічні hK2/CD3

CD3B376 і CD3W245, сконструйовані як Fab, і ділянки VH/VL hK2 KL2B359, KL2B413, KL2B467 і KL2B494, сконструйовані як scFv в обох орієнтаціях, як описано вище, експресували для створення біспецифічних антитіл з утворенням біспецифічних антитіл до hK2/CD3, які мають hK2-зв'язувальне плече у форматі scFv-шарнір-CH2-CH3, і CD3-зв'язувальне плече у форматі: важкий ланцюг: VH-CH1-шарнір-CH2-CH3 і легкий ланцюг: VL-CL. Альтернативно, ділянки VH/VL антитіл до CD3 CD3W245, сконструйовані як scFv в орієнтації LH-лінкер-VH, і ділянки VH/VL антитіл до hK2 KL2B30, KL2B242 і KL2B53, сконструйовані як Fab, як описано вище, експресували для створення біспецифічних антитіл з утворенням біспецифічних антитіл

до hK2/CD3, які мають hK2-зв'язувальне плече у форматі VH-CH1-шарнір-CH2-CH3 важкого ланцюга й легкий ланцюг VL-CL і CD3-зв'язувальне плече у форматі scFv-шарнір-CH2-CH3. Лінкер, який застосовують для створення антитіла до scFv, являє собою лінкер із SEQ ID NO: 7.

Мутації CH3 T350V_L351Y_F405A_Y407V конструювали в один важкий ланцюг, і мутації CH3 T350V_T366L_K392L_T394W конструювали в інший важкий ланцюг, як описано вище. Крім того, обидва з HK2- і CD3-зв'язувальних плечей конструювали так, щоб вони містили ефекторні мутації сайленсингу Fc, L234A_L235A_D265S, як описано вище.

Легкий ланцюг KL2B242, який належав до генеративної лінії лямбда-3 людини, містив один вільний залишок Cys, який був мутований у Ser (C33S) для усунення неспареного вільного Cys і запобігання потенційним проблемам на етапі виробництва.

Сконструйовані ланцюги експресували, і отримані біспецифічні антитіла очищали за допомогою стандартних способів. Біспецифічні антитіла характеризували щодо їхнього зв'язування з hK2 і CD3, а також їхньої цитотоксичності in vitro і in vivo, як описано в прикладах 8 і 9. У таблиці 34 наведені SEQ ID NO для CDR вибраних біспецифічних антитіл до hKL2/CD3. У таблиці 35 наведені SEQ ID NO для VH, VL і scFv вибраних біспецифічних антитіл до hKL2/CD3. У таблиці 36 наведені SEQ ID NO для HC1, HC2, LC1 і LC2 вибраних біспецифічних антитіл до hKL2/CD3. HC1 і LC1 позначають важкий і легкий ланцюги hKL2-зв'язувального плеча. Альтернативно, HC1 може також позначати scFv-шарнір-CH2-CH3 hKl2-зв'язувального плеча. HC2 і LC2 позначають важкий і легкий ланцюги CD3-зв'язувального плеча. Альтернативно, HC2 може також позначати scFv-шарнір-CH2-CH3 CD3-зв'язувального плеча. У таблиці 37 - амінокислотні послідовності HC1, LC1, HC2 і LC2. У таблиці 37 - послідовності кДНК HC1, LC1, HC2 і LC2.

Таблиця 34

SEQ ID NO CDR за Кабатом для біспецифічних антитіл до hK2/CD3

Біспецифічне антитіло	Батьківське (плече hK2/плече CD3)	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
KLCB91	KL2B359-LH-scFv	63	65	66	67	69	71
	Fab CD3W245	255	256	257	258	259	261
KLCB105	KL2B359-LH-scFv	63	65	66	67	69	71
	Fab CD3B376	116	117	118	119	120	121
KLCB95	KL2B413-LHscFv	141	142	143	144	145	146
	Fab CD3W245	255	256	257	258	259	261
KLCB96	KL2B413-LH-scFv	141	142	143	144	145	146
	Fab CD3B376	116	117	118	119	120	121
KLCB170	KL2B467-LH-scFv	188	189	190	191	192	193
	Fab CD3W245	255	256	257	258	259	261
KLCB80	Fab KL2B30	170	171	172	173	174	175
	CD3W245-LH-scFv	255	256	257	258	259	261
KLCB81	Fab KL2B242 LC_C33S	170	183	184	185	186	187
	CD3W245-LH-scFv	255	256	257	258	259	261
KLCB113	Fab KL2B53	176	177	178	179	180	181
	CD3W245-LH-scFv	255	256	257	258	259	261
KLCB281	KL2B467-LH-scFv	188	189	190	191	192	193
	CD3B376-Fab	116	117	118	119	120	121
KLCB174	KL2B494-LH-scFv	206	207	208	182	470	209
	CD3B376-Fab	116	117	118	119	120	121
KLCB153	KL2B494-LH-scFv	206	207	208	182	470	209
	CD3W245-Fab	255	256	257	258	259	261
KLCB245	KL2B30-Fab з K447	170	171	172	173	174	175
	CD3W245-LH-scFv w/ K447	255	256	257	258	259	261

Таблиця 35

SEQ ID NO варіабельної ділянки плеча hK2 і
плеча CD3 вибраних біспецифічних антитіл до KL2/CD3

Назва біспецифічного антитіла	Плече hK2				Плече CD3			
	Назва	VH1 SEQ ID NO:	VL1 SEQ ID NO:	scFv SEQ ID NO	Назва	VH2 SEQ ID NO:	VL2 SEQ ID NO:	scFv SEQ ID NO:
KLCB91	KL2B359-LH-scFv(scFv20)			136	Fab CD3W245	248	251	
KLCB105	KL2B359-LHscFv (scFv20)			136	Fab CD3B376	122	123	
KLCB95	KL2B413-LH-scFv (scFv18)			134	Fab CD3W245	248	251	
KLCB96	KL2B413-LH-scFv(scFv18)			134	Fab CD3B376	122	123	
KLCB170	KL2B467-LH-scFv(scFv28)			325	Fab CD3W245	248	251	
KLCB80	Fab KL2B30	162	163		CD3W245-LH-scFv (scFv32)			331
KLCB81	Fab KL2B242LC_C33S	166	444		CD3W245-LH-scFv (scFv32)			331
KLCB113	Fab KL2B53	164	165		CD3W245-LH-scFv (scFv32)			331
KLCB281	KL2B467-LH-scFv (scFv28)			325	Fab CD3B376	122	123	
KLCB174	KL2B494-LH-scFv			316	CD3B376-Fab	122	123	
KLCB153	KL2B494-LH-scFv			316	CD3W245-Fab	248	251	
KLCB245	KL2B30-Fab з K447	162	163		CD3W245-LH-scFv w/ K447			331

Таблиця 36

SEQ ID NO амінокислот HC і LC біспецифічних антитіл до hK2/CD3

Назва біспецифічного антитіла	Плече hK2			Плече CD3		
	Назва	HC1 або scFv - Fc SEQ ID NO:	LC1 SEQ ID NO:	Назва	HC2 або scFv - Fc SEQ ID NO:	LC2 SEQ ID NO:
KLCB91	KL2B359 LH-Fc	351		Fab CD3W245	358	267
KLCB105	KL2B359-LH-Fc	351		Fab CD3B376	359	272
KLCB95	KL2B413-LH-Fc	352		Fab CD3W245	358	267
KLCB96	KL2B413-LH-Fc	352		Fab CD3B376	359	272
KLCB170	KL2B467-LH-Fc	353		Fab CD3W245	358	267
KLCB80	Fab KL2B30	354	221	CD3W245- LH-scFv-Fc	360	
KLCB81	Fab KL2B242LC_C33S	355	445	CD3W245- LH-scFv-Fc	360	
KLCB113	Fab KL2B53	356	222	CD3W245- LH-scFv-Fc	360	
KLCB281	KL2B467-LH-scFv	353		Fab CD3B376	359	272

Таблиця 36

SEQ ID NO амінокислот HC і LC біспецифічних антитіл до hK2/CD3

Назва біспецифічного антитіла	Плече hK2			Плече CD3		
	Назва	HC1 або scFv - Fc SEQ ID NO:	LC1 SEQ ID NO:	Назва	HC2 або scFv - Fc SEQ ID NO:	LC2 SEQ ID NO:
	(scFv28)					
KLCB174	KL2B494-LH-scFv	357		CD3B376-Fab	359	272
KLCB153	KL2B494-LH-scFv	357		CD3W245-Fab	358	267
KLCB245	KL2B30-Fab з K447	361	221	CD3W245-LH-scFv w/ K447	362	

Таблиця 37

Амінокислотні послідовності біспецифічних HC1 і HC2

Білок	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність
KL2B359-LH-scFv-Fc	351	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQP PRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTR KVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGL VKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTT YNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGF WGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLT WPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
KL2B413-LH-scFv-Fc	352	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIY ATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRT FGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVD SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHY GMDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
KL2B467-LH-scFv-Fc	353	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVV YDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSS DHPVVFGGGTKVTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGG VVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGS NKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSG SYWAFDYWGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG
KL2B30 Fab HC	354	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEW IGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA GTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVK

Таблиця 37

Амінокислотні послідовності біспецифічних HC1 і HC2

Білок	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B242 Fab HC	355	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLE WIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYY CAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
LC KL2B242LC_C33S_Fab	445	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYASWYQQKPGQSPVLVI YQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIV VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
KL2B53 Fab HC	356	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLE WVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVY SCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B494-LH-scfV-Fc	357	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVV YDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSS DHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGST YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTA LLYDGMDVWGQGTMVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B30 Fab з K477	361	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEW IGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA GTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CD3W245 Fab HC	358	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP

Таблиця 37

Амінокислотні послідовності біспецифічних HC1 і HC2

Білок	SEQ ID NO:	Амінокислотна послідовність
		APIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
Fab CD3B376	359	QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWSWIRQSPSRGL EWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVNPDTSRNQFTLQLNSVTPEDT ALYYCARGYSSSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
CD3W245-LH-scfv-Fc	360	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIK YASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYT FGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADS VKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQG TLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYV YPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
CD3W245-LH-scfv-Fc w/K447	362	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIK YASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYT FGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADS VKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQG TLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYV YPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

Таблиця 38

SEQ ID NO ДНК HC і LC біспецифічних антитіл до hK2/CD3

Назва біспецифічного антитіла	Плече hK2			Плече CD3		
	Назва	ДНК HC1 або scFv -Fc SEQ ID NO:	ДНК LC1 SEQ ID NO:	Назва	ДНК HC2 або scFv - Fc SEQ ID NO:	ДНК LC2 SEQ ID NO:
KLCB91	KL2B359 LH - scFv -Fc	363		Fab CD3W245	371	312
KLCB105	KL2B359 – LH – scFv - Fc	363		Fab CD3B376	372	317
KLCB95	KL2B413 – LH – scFv - Fc	364		Fab CD3W245	371	312
KLCB96	KL2B413-LH-scFv-Fc	364		Fab CD3B376	372	317
KLCB170	KL2B467-LH-scFv- Fc	365		Fab CD3W245	371	312

Таблиця 38

SEQ ID NO ДНК HC і LC біспецифічних антитіл до hK2/CD3

Назва біспецифічного антитіла	Плече hK2			Плече CD3		
	Назва	ДНК HC1 або scFv -Fc SEQ ID NO:	ДНК LC1 SEQ ID NO:	Назва	ДНК HC2 або scFv - Fc SEQ ID NO:	ДНК LC2 SEQ ID NO:
KLCB80	Fab KL2B30	367	303	CD3W245-LH-scFv- Fc	373	
KLCB81	Fab KL2B242LC_C33S	369	446	CD3W245-LH-scFv- Fc	373	
KLCB113	Fab KL2B53	368	304	CD3W245-LH-scFv- Fc	373	
KLCB281	KL2B467-LH-scFv-Fc	365		Fab CD3B376	372	317
KLCB174	KL2B494-LH-scFv	366		CD3B376-Fab	372	317
KLCB153	KL2B494-LH-scFv	366		CD3W245-Fab	371	312
KLCB245	KL2B30-Fab з K447	370	303	CD3W245-LH-scFv-Fc з K447	374	

SEQ ID NO: 363 (KL2B359-LH-scFv-Fc)

GAGATTGTTCTCACCCAATCCCCAGCTACTCTCTCTCTTTCACCCGGTGAGCGGGCAACCCT
CTCCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGAGTATTTTGGCACATCCCTGATGCACTGGTATCAGCAA
AAACCAGGACAACCCCCCAGACTCCTCATATATGCCGCCTCAAATGTCGAGAGTGGGATACCTG
CACGGTTTTCAGGAAGCGGCAGCGGTACTGACTTCACATTGACTATATCCTCTGTAGAGCCAGA
GGATTTTGCAGTCTACTTCTGCCAGCAAACTAGGAAGGTTCCATATACTTTTGGGGGCGGTACAA
AAGTTGAGATAAAGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGC
ACCGGCGGCAGCCAAGTACAGCTCCAGGAGTCAGGACCTGGGCTCGTCAAACCATCTCAGACA
TTGTCCCTGACATGCACAGTTTCCGGCAACAGTATTACTTCCGACTATGCTTGGAATTGGATCAG
GCAATTCCCAGGAAAGCGGCTCGAGTGGATAGGTTATATTTCTTACTCTGGATCTACTACCTACA
ATCCCAGTTTGAAGTCTCGCGTGACAATTAGCCGGGACACATCAAAAAATCAATTCTCACTTAAAC
TTAGTTCTGTAACCGCTGCCGATACAGCCGTGTACTACTGCGCCACTGGTTATTATTATGGAAGC
GGATTTTGGGGGCAAGGAACTTTGGTGACCGTCTCTTCCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTC
ACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC
AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG
CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCAC
CTGGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
TCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT
ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 364 (KL2B413 - LH - scFv - Fc)

GAGGTACAACTTGTCGAAAGTGGCGGTGGAGTCGTCCAGCCTGGGCGATCACTTCGCCTCT
CCTGTGTAGCCTCTGGTTTCACTTTCTCATCTTACGACATACACTGGGTCCGCCAGGCACCTGGT
AAGGGGCTGGAGTGGGTTGCCATCATTAGTTACGATGGCTCCAAAAAAGATTACACCGATAGCG
TAAAGGGCAGATTTACCATTTCCAGGGATAATTCAAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGGACAGC
CTCCGCGTCGAAGACTCTGCAGTTTATAGCTGTGCCAGGGAGTCAGGCTGGTCCCATTATTACTA
TTATGGTATGGACGTTTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACTGTTAGTTCAGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGC
TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC
AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG
TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG

CAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGT
GCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAA
AACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCCCG
GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGC
AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 365 (KL2B467-LH-scFv-Fc)

CAGAGCGTACTTACCCAGCCTCCCAGCGTGTCTGTAGCCCCAGGACAGACAGCCAGTATTAC
ATGCGGTGGTGACAATATAGGTTCCAAATCCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCT
CCCGTGCTCGTGGTATATGATAATTCCGACCGCCCTTCCGGCATTCCCGAACGGTTTAGTGGTTC
AAATTCAGGCACCACAGCAACTCTGACCATAAGCAGAGTCGAAGCTGGAGACGAAGCCGACTAC
TACTGTCAGGTATGGGACTCTAGTAGTGACCACCCTGTCGTCTTCGGTGGGGGAACCAAAGTGA
CCGTTCTGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGC
GGCAGCCAGGTCCAGCTCGTAGAAAGTGGGGGCGGCGTAGTTCAGCCAGGCAGGAGTCTCCG
GCTGAGTTGTGCAGCCAGCGGCTTTACTTTTTCCTACTATGGAATGCACTGGGTACGTCAGGCAC
CCGGCAAAGGTTTGGAGTGGGTCGCATTCATTTCTTATGATGGATCAAATAAGTATTATGCCGAT
AGTGTAAAGGGCAGATTTACAATAAGTCGAGACAACTCAAAGAACACTCTCTACCTCCAAATGAA
TAGTCTTCGGGCAGAGGATACTGCAGTGTACTATTGTGCTCATCTTCCTTATTCCGGTTCTTACTG
GGCATTCGATTATTGGGGGCAAGGGACACAAGTTACCGTGTCTAGCGAGCCCAAATCTAGCGAC
AAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCT
TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCT
CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC
CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
ACGTGCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT
ACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGT
GGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 366 (KL2B494-LH-scFv-Fc)

AGCAGCGAATTGACCCAACCACCTTCCGTCAGCGTCGCACCAGGGCAAACCGCCCGCATCA
CATGCGGTGGGAACAATATAGGAAGCAAATCTGTCCACTGGTACCAGCAAAAACCAGGACAAGC
CCCTGTTCTGGTCGTCTATGATGACAGCGACAGACCAAGTGGTATTCCCGAGAGATTCTCCGGT
AGCAACTCTGGAAATACAGCTACTTTGACCATCTCCAGAGTTGAGGCTGGTGACGAGGCAGATTA
CTATTGCCAGGTCTGGGACAGCTCCAGCGACCACGTCGTATTCGGTGGCGGGACCAAGCTGAC
TGTGCTGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCG
GCAGCCAGGTGCAGTTGGTAGAGTCAGGAGGGGGCCTCGTTCAACCTGGTGGCAGCCTCCGTT
TGTCTTGTGCTGCCAGTGGATTTACTTTCAGTCACTACGCAATGAGCTGGGTGAGACAAGCACCT
GGCAAGGGCCTTGAGTGGGTCTCCACTATCGGCGGTTCAGGGGGGAGCACTTACTACGCTGAC
TCTGTAAAAGGTCGCTTTACTATATCTAGAGATAACTCTAAAAACACACTCTACTTGCAGATGAAC
AGCCTGCGAGCCGAAGATACAGCCGTGTACTACTGCGCCAAGCCTCATATTGTAATGGTCACTG
CCCTCTTGTATGATGGCATGGATGTTTGGGGCCAAGGGACAATGGTGACAGTCTCAAGCGAGCC
CAAATCTAGCGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG
TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
CTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA
GCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 367 (кДНК HC Fab KLK2B30)

CAGGTTCAACTTCAAGAATCCGGGCCAGGTCTGGTCAAGCCTTCAGAGACTTTGTCCCTTAC
TTGCACAGTGAGCGGTGGCTCTATCTCAAGTTACTACTGGTCATGGATACGGCAGCCCCCAGGA
AAGGGGCTTGAGTGGATTGGGTACATTTATTACTCAGGGTCAACAAACTACAATCCCTCCCTCAA
ATCCCGAGTGACAATTAGTGTCGATACATCTAAAAACCAGTTTTCCCTGAAATTGAGCTCAGTCAC
CGCAGCTGATACTGCAGTCTATTATTGTGCTGGCACAACAATCTTCGGGGTAGTAACTCCAAACT
TCTACTACGGGATGGACGTGTGGGGGCAAGGAACAACCGTAACAGTAAGTAGTGCCTCCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCA
CCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAG
GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAA
GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGA
GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGC
AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 303 (кДНК HC Fab KLK2B30)

GATATTCAAATGACCCAGTCACCATCATTCCTGTCCGCCTCAGTGGGAGATCGCGTCACTATT
ACTTGTCGTGCTAGCCAGGGGATATCATCATATTTGGCTTGGTATCAACAAAAGCCAGGAAAGGC
CCCAAAATTCCTTATATATGCAGCTAGTACACTCCAGAGTGGTGTTCCTAGCCGGTTCTCTGGCA
GCGGCTCAGGGACCGAGTTCACCCTGACAATCTCCAGCTTGCAGCCCGAAGACTTTGCAACCTA
CTATTGCCAGCAACTGAACTCCTATCCTCTGACTTTCGGGGGAGGAACCAAGGTTGAGATTAAAC
GGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC
AGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG
GACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG
CCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTG
T

SEQ ID NO: 368 (кДНК HC Fab KL2B53)

GAGGTACAACTTGTCGAAAGTGGCGGTGGAGTCGTCCAGCCTGGGCGATCACTTCGCCTCT
CCTGTGTAGCCTCTGGTTTCACTTTCTCATCTTACGACATACACTGGGTCCGCCAGGCACCTGGT
AAGGGGCTGGAGTGGGTTGCCATCATTAGTTACGATGGCTCCAAAAAAGATTACACCGATAGCG
TAAAGGGCAGATTTACCATTTCCAGGGATAATTCAAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGGACAGC
CTCCGCGTCGAAGACTCTGCAGTTTATAGCTGTGCCAGGGAGTCAGGCTGGTCCCATTATTACTA
TTATGGTATGGACGTTTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACTGTTAGTTCAGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGC
TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC
AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG
TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGT
GCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAA
AACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCCCG
GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGC
AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 304 (кДНК HC Fab KL2B53)

GATATTGTAATGACTCAGTCACCCTCTTCACTGAGTGCATCAGTAGGTGATCGCGTTACCATC
ACTTGCCGTGCCAGTCAAGACATTTCAAATTACCTTGCATGGTACCAACAAAAGCCCGGAAAAGT
GCCAAAGTTTTTGATTTATGCCGCTTCAACACTCCATTCAGGAGTGCCCTCTCGTTTCAGTGGAT
CTGGCAGTGGCACCGATTTTACTCTCACAATAAGCAGTCTCCAGCCTGAGGATGTAGCCACCTAT
TATTGCCAAAAATATAATTCAGCCCCCTATACTTTTGGACAGGGCACACGCCTTGAGATTAAACG
GACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACA
GCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG
ACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC
CTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT

SEQ ID NO: 369 (кДНК HC Fab KLK2B242 і HC Fab KL2B242LC_C33S)

CAAGTACAACTTCAAGAGTCTGGCCCTGGGCTTGTTAAGCCCTCAGAGACCTTGTCACTGAC
CTGTACCGTATCAGGCGGGTCAATTTCATCTTACTACTGGAGTTGGCTTCGTCAGCCTGCCGGAT
CTGGACTGGAGTGGATAGGTAGACTGTATGTTTCCGGCTTTACAAATTACAACCCATCTTTGAAA
AGCCGTGTGACTCTCAGCCTCGACCCTTCTCGGAATCAACTTTCACTTAAATTGTCTTCTGTTACA
GCTGCCGACACTGCAGTATATTATTGTGCAGGGGACTCAGGCAACTATTGGGGATGGTTTGATC
CTTGGGGGCAGGGGACCCTGGTAACCGTGAGTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC
CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA
CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG
GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGA
AGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA
AGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG
CTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGT

SEQ ID NO: 446 (кДНК HC Fab KLK2B242LC_C33S)

AGTTATGAGCTGACTCAACCACCCAGTGTCAGCGTATCCCCAGGAGAAACTGCCTCTATAAC
ATGCAGCGGAGACCAGTTGGGAGAAAATTACGCCTCCTGGTACCAACAGAAGCCTGGACAAAGT
CCTGTCCTCGTTATTTATCAAGATTCTAAACGTCCCTCTGGGATCCCCGAACGATTCTCCGGCTC
TAACTCTGGGAATACCGCTACCTTGACAATAAGTGGTACACAGGCACTTGATGAAGCTGATTATT
ACTGCCAGGCATGGGATAACAGCATTGTGGTTTTCGGGGGCGGCACCAAACTCACAGTTCTCGG
TCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAC
AAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGG
CCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACA
GCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

SEQ ID NO: 370 (кДНК HC Fab KLK2B30 wK477)

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAGACACTGTCTCTGA
CCTGCACCGTGTCTGGCGGCTCCATCTCCTCCTACTACTGGTCCTGGATCAGACAGCCTCCTGG
CAAAGGCCTGGAATGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCAGCCTG
AAGTCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTCCG
TGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTATTGTGCTGGCACCACCATCTTCGGCGTGGTCACCCC
TAACTTCTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAAGGCACAACAGTGACAGTCTCTTCTGCCTCC
ACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGC
GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACTT
GTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACC
CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC

CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCC
CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCC
TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA

SEQ ID NO: 373 (кДНК CD3W245 - LH-scFv-Fc)

GACATACAAATGACACAATCACCCTCTTCTCTTTCTGCAAGCGTTGGCGACCGTGTCACTATC
ACTTGTCGAGCCCGCCAGTCCATAGGTACTGCCATTCACTGGTATCAACAGAAGCCTGGCAAGG
CTCCCAAACTCCTGATTAAGTATGCCAGCGAGAGCATTTCCGGCGTACCTTCAAGATTTTCCGGC
TCCGGTAGTGGGACAGATTTCACTCTCACTATATCTAGCCTCCAACCAGAAGATTTCGCCACTTA
CTACTGTCAACAATCAGGTTCATGGCCTTACACTTTCGGCCAGGGGACAAAATTGGAGATCAAGG
GCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAGCGA
GGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTG
TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG
GGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCAGTGAA
GGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCGGCCTG
AGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTGGGGCC
AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACATGTCCACC
GTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA
CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGA
CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGA
CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCC
GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 374 (CD3W245-LH-scFv-Fc з K447)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCAT
TACCTGCCGGGCCAGACAGTCTATCGGCACCGCTATCCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG
GCCCCTAAGCTGCTGATTAAGTACGCCTCCGAGTCCATCTCCGGCGTGCCCTCCAGATTTTCTG
GCTCTGGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCAC
CTACTACTGTCAGCAGTCCGGCTCTTGGCCTTACACCTTTGGTCAGGGCACCAAGCTGGAAATC
AAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAG
CGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTAAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTC
TTGTGCTGCTTCTGGCTTCACCTTCAGCCGGTACAACATGAACTGGGTCCGACAGGCTCCTGGC
AAAGGCCTGGAATGGGTGTCCTCCATCTCCACCTCCAGCAACTACATCTACTACGCCGACTCCG
TGAAGGGCAGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGGACCTGCAGATGTCTGG
CCTGAGAGCTGAGGACACCGCTATCTACTACTGCACCAGAGGCTGGGGACCCTTCGATTATTGG
GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCATCTGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACTTGTC
CACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGA
AGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG
AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATC
CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG
CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCAGATG
GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA

SEQ ID NO: 371 (CD3W245 Fab-HC-Fc)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG
GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCA
GTGAAGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCG

GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTG
GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCA
GCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA
GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT
ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC
CTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GT

SEQ ID NO: 312 (CD3W245 Fab-HC-Fc)

GACATACAAATGACACAATCACCCTCTTCTCTTTCTGCAAGCGTTGGCGACCGTGTCACTATC
ACTTGTCGAGCCCGCCAGTCCATAGGTACTGCCATTCACTGGTATCAACAGAAGCCTGGCAAGG
CTCCCAAACTCCTGATTAAGTATGCCAGCGAGAGCATTTCCGGCGTACCTTCAAGATTTTCCGGC
TCCGGTAGTGGGACAGATTTCACTCTCACTATATCTAGCCTCCAACCAGAAGATTTCGCCACTTA
CTACTGTCAACAATCAGGTTCATGGCCTTACACTTTCGGCCAGGGGACAAAATTGGAGATCAAGC
GGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC
AGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG
GACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG
CCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTG
T

SEQ ID NO: 372 (CD3B376 Fab-HC-Fc)

CAGGTGCAGCTCCAACAGAGTGGTCCCAGACTCGTGAGACCCTCTCAAACACTCAGTTTGAC
TTGTGCCATCTCAGGCGATTCAGTTTTCAACAACAATGCAGCTTGGAGCTGGATTAGGCAGTCAC
CTAGTCGCGGTCTTGAATGGCTTGGGCGTACATACTATCGCTCTAAATGGTTGTATGATTACGCT
GTGTCCGTGAAGAGCCGAATCACCGTAAACCCTGATACCTCCAGGAATCAGTTCACATTGCAACT
GAATAGTGTGACTCCCGAGGATACTGCACTCTATTATTGTGCCCGAGGATATAGCAGTAGCTTCG
ACTATTGGGGACAAGGGACACTCGTTACCGTTAGTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCT
GAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGT
TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT
ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGT

SEQ ID NO: 317 (CD3B376 Fab-HC-Fc)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCACCATCAG
CTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCC
GACAAGGCCCCCAAAGTGCTGCTGTACGAGGTGTCCAAGCGGCCCTCTGGCGTGTCCTCCAGA
TTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCAACACCGCCTCCCTGACCATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGAC
CAGGCCGACTACCACTGTGTGTCCTACGCTGGCTCTGGCACCCTGCTGTTTGGCGGAGGCACC
AAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTG

AGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGT
GACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTC
CAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAG
TCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCC
CCTACAGAATGTTCA

Приклад 6. Визначення біофізичних характеристик біспецифічних антитіл до hK2xCD3

Афінність вибраних біспецифічних антитіл до hK2xCD3

Афінність вибраних біспецифічних антитіл до hK2xCD3 до hK2 або CD3 людини вимірювали з застосуванням поверхневого плазмонного резонансу (SPR). SPR - це методика, яка не потребує мічення й дає змогу досліджувати сили взаємодії між двома партнерами зі зв'язування шляхом вимірювання зміни маси в разі утворення і дисоціації комплексу. Антитіла захоплювалися на сенсорному чипі, покритому антитілом до Fc, з подальшою ін'єкцією розчинного hK2 або розчинного рекомбінантного CD3 людини в різних концентраціях і для визначених значень часу асоціації і дисоціації. Після дисоціації поверхню регенерували відповідним розчином для підготовки до наступної взаємодії. Кінетичну інформацію (константи швидкості асоціації і дисоціації) отримували шляхом апроксимації сенсорограм моделлю Ленгмюра 1:1. Афінність зв'язування (KD) повідомляли як відношення констант швидкостей (koff/kon). Значення KD вибраних біспецифічних антитіл до hK2/CD3 наведені в таблиці 39.

Таблиця 39

Значення K_D вибраних біспецифічних антитіл до hK2/CD3 для відповідних зв'язувальних плечей

Плече KLK2	K_D (нМ)
Fab KL2B467	0,09
Fab KL2B494	0,06
KL2B359-LH-scFv	0,63
KL2B413-LH-scFv	16,4
Fab CD3B376	20–40
Fab CD3W245	0,14
CD3W245 LH scFv	20–30
Fab KL2B30	2
Fab KL2B53	0,1
Fab KL2B242	0,14

Термічна стійкість вибраних біспецифічних антитіл до hK2xCD3

Термічну стійкість зразків біспецифічних антитіл визначали способом NanoDSF із застосуванням автоматизованого приладу Prometheus. Вимірювання здійснювали шляхом завантаження зразка у 24 капілярні лунки 384-лункового планшета для зразків. Вимірювання кожного зразка виконували у двократних повторностях. Для налаштування експериментальних параметрів для серії дослідів застосовували інтерфейс користувача Prometheus NanoDSF (вкладка Melting Scan). Термографічне дослідження зразків проводили в діапазоні температур від 20 °C до 95 °C зі швидкістю 1,0 °C/хв. З застосуванням технології Dual-UV відстежували власну флуоресценцію триптофану й тирозину за довжин хвиль випромінювання 330 нм і 350 нм, і для отримання кривих розгортання це співвідношення (F350 нм / F330 нм) наносили на графік. Nano DSF застосовується для вимірювання Tm усіх молекул у концентрації 0,5 мг/мл у фосфатно-сольовому буферному розчині, pH 7,4. Отримані значення Tm наведені в таблиці 40.

Таблиця 40

Значення Tm для KLK2- або CD3-зв'язувальних плечей вибраних біспецифічних антитіл до hK2xCD3

Молекула	Tm (°C) за DSF
KL2B413 (scFv)	67
KL2B359(scFv)	67
KL2B30 (Fab)	> 70
KL2B242 (Fab)	> 70
KL2B53 (Fab)	> 70

Таблиця 40

Значення Tm для KLK2- або CD3-зв'язувальних плечей вибраних біспецифічних антитіл до hK2xCD3

Молекула	Tm (°C) за DSF
KL2B467 (Fab)	> 70
KL2B494 (Fab)	> 70
CD3B376 (Fab)	61
CD3W245 LH scFv	66

Потенціал самоасоціації за AC-SINS (спектроскопія наночастинок афінного захоплення - самовзаємодії)

Для вимірювання схильності антитіла-кандидата до самовзаємодії застосовували високопродуктивний скринінговий аналіз. Схильність до самовзаємодії, як правило, приводить до поганої розчинності антитіла й створює проблеми в подальшому виробництві антитіл. У цьому аналізі наночастинки золота (AuNP) покривають козячими антитілами до IgG людини (H+L), і потім інкубують з антитілами-кандидатами в присутності поліклонального козячого IgG. Будь-яке антитіло-кандидат, яке самоасоціюється, зближує AuNP, що приводить до зсування довжини хвилі плазмона (λ_p) наночастинок, яку також називають довжиною хвилі за максимального поглинання (λ_{max}). Величина зсування ($\Delta\lambda max$) для кожного антитіла-кандидата свідчить про силу його самоасоціації. У цьому аналізі застосовуються відповідні контрольні антитіла, які мають потенціал самоасоціації від нульового до високого. Усі досліджені в цьому аналізі молекули показали ризик самоасоціації від нульового до низького.

Приклад 7. Визначення характеристик біспецифічних антитіл до hK2xCD3 in vitro і in vivo

Цитотоксичність біспецифічних антитіл до hK2xCD3 in vitro

Потенціал цитотоксичності створених біспецифічних антитіл вимірювали in vitro з застосуванням аналізу цитотоксичності, опосередкованої Т-клітинами, з застосуванням відеозйомки в реальному часі й покадрової візуалізації на платформі Incucyte. Біспецифічні антитіла досліджували на клітинах hK2-позитивної клітинної лінії VCaP у присутності виділених людських пан-Т-клітин CD3+ здорових донорів за співвідношення ефектор : мішень (співвідношення E : T) 3:1. Загибель клітин у результаті апоптозу відстежували шляхом вимірювання сигналу флуоресценції барвника, який стабільно експресується клітинами-мішенями VCaP.

Пан-Т-клітини нормального донора спільно інкубували з клітинами VCaP KLK2+. Біспецифічні антитіла до KLK2 x CD3 вводили в дозах від 0 до 100 нМ протягом 96 годин. Застосовували співвідношення ефектора до мішені (ET) 3:1. На Фіг. 8A показана цільова цитотоксичність in vitro біспецифічних молекул KL2BxCD3, виміряна з застосуванням системи візуалізації incuCyte в режимі реального часу для кількісної оцінки загибелі клітин-мішеней. Клітини-мішені стабільно експресували червоний ядерний барвник, який вимірювали в режимі реального часу з застосуванням системи візуалізації IncuCyte для кількісного визначення загибелі клітин-мішеней. Загальний лізис пухлинних клітин наносили на графік на основі AUC кривої кінетики знищення клітин VCaP у реальному часі (Фіг. 8A). На Фіг. 8B показана цільова цитотоксичність in vitro біспецифічних молекул KL2BxCD3, виміряна з застосуванням флуоресцентного реагенту каспази 3/7 для вимірювання сигналу апоптозу в разі загибелі клітин-мішеней. Для вимірювання сигналу апоптозу від загибелі клітин-мішеней застосовували зелений флуоресцентний реагент каспазу 3/7. Загальну активність каспази 3/7 наносили на графік на основі AUC кривої активності каспази 3/7 в реальному часі (Фіг. 8B). Дані показують, що біспецифічні антитіла до hK2/CD3 сприяють дозозалежному зменшенню життєздатних клітин VCaP зі збільшенням часу і, таким чином, викликають опосередковану Т-клітинами загибель пухлинних клітин VCaP. Отже, біспецифічні антитіла до hK2xCD3 є ефективними для опосередковування активації Т-клітин і демонструють дозозалежне знищення пухлинних клітин KLK2+.

Активація і проліферація Т-клітин in vitro за допомогою біспецифічних молекул до hK2xCD3

Досліджували здатність біспецифічних антитіл до hK2xCD3 сприяти активації і проліферації Т-клітин. Пан-Т-клітини нормального донора мітили CFSE (5 мкМ) і спільно культивували з клітинами VCap KLK2 (+). Біспецифічні антитіла до KLK2xCD3 вводили в дозах від 0 до 100 нМ протягом 96 годин. Застосовували співвідношення ефектора до мішені (ET) 3:1. Після 96 годин спільної інкубації клітини збирали й зафарбовували CD25-барвником для диференціації живих і мертвих клітин. Аналіз проточної цитометрії проводили на проточному цитометрі Fortessa з

програмним забезпеченням Flowjo. Визначали показники частоти розведення барвника CTV і маркера активації CD25. Частоту CD25-позитивних клітин у різних дозах застосовували для побудови графіка активації Т-клітин in vitro (Фіг. 9А). Гейт проліферації визначали з застосуванням групи лікуванням 0 нМ. Частоту проникнення клітин, які проходять гейт проліферації, застосовували для побудови графіка проліферації Т-клітин in vitro (Фіг. 9В). Дані підтверджують дозозалежну активацію і проліферацію Т-клітин різними біспецифічними антитілами до KLK2xCD3.

Вивільнення Т-клітинами цитокінів in vitro за допомогою біспецифічних молекул до hK2xCD3.

Вплив антитіл до hK2xCD3 на вивільнення Т-клітинами цитокінів вимірювали in vitro. Зразки супернатантів відбирали з описаного вище дослідження цитотоксичності in vitro. Для кількісного визначення концентрацій IFN- і TNF-α за різних доз біспецифічних антитіл до hK2xCD3 проводили 13-плексний цитокіновий аналіз Luminex. На Фіг. 10А і Фіг. 10В показане вивільнення Т-клітинами функціональних цитокінів, яке активується біспецифічними антитілами до KLK2xCD3 у дозозалежний спосіб.

Ефективність біспецифічних антитіл до hK2xCD3 у моделі розвиненого підшкірного (п/ш) ксенотрансплантату передміхурової залози людини у гуманізованих Т-клітинами мишей

Мета цього дослідження — оцінка ефективності in vivo біспецифічного KLK2xCD3 у моделі п/ш ксенотрансплантату пухлини передміхурової залози людини VCaP у мишей. Ефективність біспецифічних антитіл KLK2xCD3 in vivo оцінювали в моделі п/ш ксенотрансплантату пухлини передміхурової залози людини VCaP у мишей. Протипухлинну ефективність молекул KLK2xCD3 оцінювали в розвинених п/ш ксенотрансплантатах передміхурової залози людини VCaP. Для забезпечення відповідного хазяїна для ксенотрансплантації людських пухлин і людських Т-клітин застосовували інтактних самців мишей NSG. Лінію клітин передміхурової залози людини VCaP отримували з American Type Culture Collection (ATCC). Клітини VCaP збирали під час експоненційного росту, і мишам вводили 1×10^7 клітин п/ш в об'ємі 0,2 мл у бічну частину праворуч. Кожній тварині вводили внутрішньоочеревинно 20e6 Т-клітин людини. Оцінювали три рівні дози з 5-кратним збільшенням: 0,2 мг/кг, 1 мг/кг і 5 мг/кг (Фіг. 39А). Біспецифічні антитіла вводили двічі на тиждень внутрішньоочеревинно. Через 6 годин після першого внутрішньоочеревинного введення відбирали зразок крові з очей і вимірювали рівні функціональних цитокінів за допомогою аналізів на основі Luminex (Фіг. 39В). Двічі на тиждень протягом усього дослідження вимірювали об'єм пухлини й масу тіла. Відсоток дельти інгібування росту пухлини (ΔTGI) визначали як різницю між середнім пухлинним навантаженням у групі лікування й контрольній групі, розраховану як % ΔTGI=([(TVc-TVc0)-(TVt-TVt0)]/(TVc-TVc0))×100; де TVC - середнє пухлинне навантаження в певній контрольній групі, TVc0 - середнє початкове пухлинне навантаження в цій контрольній групі, TVT - середнє пухлинне навантаження в групі лікування, і TVt0 - початкове пухлинне навантаження в групі лікування. % TGI визначали як ([TVc-TVt]/TVc)×100.

Щонайменше одна сполука KLK2xCD3 за цим винаходом продемонструвала дозозалежний протипухлинний ефект, тобто за 1 мг/кг KLCB80 продемонстрував крайове інгібування росту пухлини, і за дози 5 мг/кг продемонстрував стійкий протипухлинний ефект. Оцінка цитокінів через 6 годин після першої дози продемонструвала надфонове вивільнення функціональних цитокінів активного KLCB80, що узгоджується з ефективністю in vivo.

Приклад 8. Створення і характеристика CAR, який містить 11B6.

Конструювання й експресія hK2 11B6 scFv CAR

Конструкції CAR hK2 (CAR13: HL_HCHumanized_LCHumanized_20AA і CAR15: LH_LCHumanized_HCHumanized_20AA), які містять scFv, отриманий із hK2-націленого антитіла 11B6, конструювали, як показано на Фіг. 11. Т-клітини, стимульовані гранулами Dynabeads для вирощування Т-клітин CD3/CD28 людини, піддавали електропорації, потім тричі промивали OPTI-MEM (Invitrogen) і ресуспендували в OPTI-MEM до кінцевої концентрації $50x10^6$/мл. Після цього 0,1 мл клітин (5E6) змішували з 10 мкг in vitro-транскрибованого (IVT) CAR, який кодує РНК, і здійснювали електропорацію. Після електропорації Т-клітини переносили в 6-лунковий планшет і негайно повертали в інкубатор за 37 °С. Первинні Т-клітини людини піддавали електропорації без мРНК (ІМІТОВАНИЙ) або з 10 мкг мРНК, яка експресує hK2 ScFv CAR або CAR неспорідненого контролю. Через 24 години після електропорації поверхневу експресію CAR вимірювали за допомогою проточної цитометрії після фарбування 2 мкг/мл біотинільованого L-білка й стрептавідин-кон'югованого PE (Фіг. 12, верхня панель) або біотинільованого hK2 (1 мкг/мл) і стрептавідин-кон'югованого PE (Фіг. 12, нижня панель).

Т-клітини підраховували через двадцять чотири години після електропорації. Для кожної збирали Т-клітини 1E5. Клітини двічі промивали буфером FACS із застосуванням 200 мкл/лунку буфера FACS для мікротитрувальних планшетів, при цьому супернатант видаляли. Усі

планшети фарбували 100 мкл буфера для зафарбовування, який містить білок L (Genscript, кат. № M000971:500; 2 мкг/мл), інкубували протягом щонайменше 30 хвилин за 4 °C, захищаючи від світла. Клітини двічі промивали додаванням буфера FACS із застосуванням 150 мкл буфера FACS на лунку мікротитрувальних планшетів. Центрифугування за 400 x g здійснювали протягом 4 хвилин за кімнатної температури. Після цього супернатант видаляли. Усі лунки фарбували 100 мкл стрептавідин-R-фікоеритрином (SA-PE; 1:250) і барвником для диференціації мертвих і живих клітин Live/dead Fixable Near-IR Dead Cell Stain (1:1000), інкубували протягом щонайменше 30 хвилин за 4 °C, захищаючи від світла. Після цього клітини були готові для аналізу проточної цитометрії.

Як показано на Фіг. 12, верхня панель, фарбування білком L спостерігалося як у CAR KLK2 HL, так і LH (41,4 % і 66,3 % відповідно), і в контрольних Т-клітинах, які являли собою Т-клітини без електропорації мРНК, спостерігалося тільки фонове зафарбовування (~5,5 %). Як показано на Фіг. 12, нижня панель, експресію CAR на первинних Т-клітинах людини також можна було виявити за допомогою міченого біотином рекомбінантного білка KLK2, власного виробництва J&J (білок біотин-Hk2, партія: 20180810, ідентифікатор за хімічною і біологічною інформаційною системою [CBIS ID]: KL2W12.CB.003, 2,4 мг/мл, 1 мМ бензамідину) з наступним SA-PE. Як показано, Т-клітини ефективно експресували CAR KLK2 LH (82,7 %), виміряний за допомогою проточної цитометрії, і в контрольних Т-клітинах, які були Т-клітинами без електропорації мРНК або невідомим контрольним CAR (неспецифічний для KLK2), відзначене тільки фонове фарбування (~1,73 % або 1,19 %). Результати наведені для репрезентативних донорських Т-клітин і відтворювалися в кількох донорів (щонайменше n=3).

У таблиці 41 показані номери SEQ ID CAR13 і 15.

Знищення пухлинних клітин за допомогою CAR-Т-клітин hK2 11B6

Для дослідження цитотоксичності CAR-Т-клітин 11B6 виконували аналіз цитотоксичності на основі спільної культури для CellTrace Violet [CTV, Thermo Fisher Scientific] з застосуванням проточного цитометра.

Т-клітини готували в описаний нижче спосіб. Через двадцять чотири години після електропорації (EP) Т-клітини підраховували й ресуспендували за концентрації, потрібної для найбільш концентрованого/бажаного співвідношення E:T. Т-клітини додавали за 100 мкл/лунку для аналізу ($2x10^6$ клітин/мл; у планшет поміщали 100 мкл у співвідношенні E:T 10:1, тобто 2E5 Т-клітин на 2E4 клітин-мішеней). Готували вихідний розчин із концентрацією E:T 10:1 із дворазовими серійними розведеннями, виконаними з повними Т-клітинними середовищами (Optimizer із CTS, 5 % сироватка людини, 1 % GlutaMax), до 0,3125:1. Т-клітини поміщали в планшет (100 мкл/лунку) у трьох повторностях із застосуванням 96-лункового планшета з круглим дном, обробленого культурою тканини.

CTV-мічені клітини-мішені готували в описаний нижче спосіб. До флакона із фарбувальним розчином CTV додавали 20 мкл ДМСО. Цей вихідний розчин розводили в 20 мл фосфатно-буферного розчину (ФБР) (підігрітого до 37 °C) для 5 мкМ фарбувального розчину. Пухлинні клітини 10E6 збирали, двічі промивали ФБР і ресуспендували в 4E6/мл (2,5 мл). Додавали рівний об'єм (2,5 мл) фарбувального розчину CTV. Клітини інкубували протягом 20 хвилин в інкубаторі за 37 °C. Для абсорбції всього незв'язаного барвника до клітин додавали 40 мл PRMI + 20 % фетальної бичачої сироватки (ФБС). Клітини інкубували протягом 5 хвилин. Клітини центрифугували протягом 5 хвилин за 400xg. Клітинний осад ресуспендували в попередньо нагрітому середовищі RPMI +10 % ФБС. Тим часом Т-клітини висівали в бажаному співвідношенні E/T, описаному вище. Лінії Vcap (KLK2+) і DU145(KLK2-) пухлинних клітин повторно підраховували, і тоді клітини ресуспендували у 2E5/мл і 100 мкл у двох примірниках. Клітини спільно інкубували з міченими лініями пухлинних клітин у 96-лунковому планшеті з плоским дном.

Аналіз цитотоксичності виконували з застосуванням проточного цитометра в описаний нижче спосіб. Після 20 годин спільного культивування всі клітини переносили в 96-лунковий планшет із U-подібним дном і промивали. Після 20 годин спільного культивування всі клітини збирали з 96-лункового планшета з плоским дном і переносили в 96-лунковий планшет із U-подібним дном, і потім промивали. До всіх лунок додавали 30 мкл 0,25 % трипсину й інкубували протягом 5 хвилин в інкубаторі за 37 °C. Через 5 хвилин усі пухлинні клітини збирали в 96-лунковий планшет із U-подібним дном. Клітини двічі центрифугували й промивали впродовж 5 хвилин за 400 x g. Потім клітинний осад ресуспендували в розведеному барвнику для фарбування (1:1000) LIVE/DEAD™ Fixable Near-IR (100 мкл). Клітини інкубували протягом 30 хвилин за 4 °C і двічі промивали буфером FACS шляхом центрифугування клітин протягом 5 хвилин за 400xg. Після промивання всі клітини фіксували протягом 10 хвилин із застосуванням 100 мкл буфера для фіксації BD Cytofix™ (50 мкл буфера FACS+50 мкл буфера для фіксації).

Клітини одноразово центрифугували й промивали впродовж 5 хвилин за 400xg. Клітинний осад ресуспендували в буфері FACS. Після завершення періоду інкубації зафарбовані зразки аналізували за допомогою багатоколірної проточної цитометрії.

Відсоток цитотоксичної активності розраховували з застосуванням такого рівняння:

% специфічної загибелі = % поблизу інфрачервоного спектра (ІЧ)+CTV+(мертві) клітини - % спонтанного взаємоперетворення поблизу ІЧ+CTV+/(100 %-% спонтанного взаємоперетворення поблизу ІЧ+CTV+(мертві) клітини) x 100 %.

Через двадцять чотири години після транзієнтної трансфекції клітини-мішені (hK2-позитивні клітини Vcap і hK2-негативні клітини DU145) мітили флуоресцентним барвником Cell Trace Violet (CTV), і потім спільно культивували із CAR-T-клітинами hK2. Імітовані Т-клітини слугували негативним ефекторним контролем. Клітини спільно культивували протягом 20 годин у співвідношеннях ефекторної клітини до клітини-мішені (E/T) у діапазоні від 0,3125:1 до 10:1, як показано на Фіг. 13. Відсоток знищення вимірювали як співвідношення абсолютної кількості живих (негативний маркер життєздатності) клітин-мішеней (CTV-позитивних), що залишалися в спільній культурі відносно кількості живих клітин-мішеней, які культивували без CAR-T-клітин. Як показано, Т-клітини hK2 CAR LH специфічно й ефективно лізували hK2(+) клітинні лінії VCap-клітин раку передміхурової залози людини (Фіг. 13, верхня панель), але не клітин K2 (-) DU145 (Фіг. 13, нижня панель) у співвідношеннях E/T від 10:1 до 0,3125:1, і в Т-клітинах, які являли собою імітовані або hK2 HL CAR, спостерігали лише фонову цитотоксичність.

CAR-T-клітини hK2 також аналізували щодо цитотоксичності в реальному часі з застосуванням xCELLigence в ролі системи аналізу клітин у реальному часі, як аналізу ефективності імунного клітинноопосередкованого цитолізу клітин-мішеней.

До кожної лунки 96-лункових планшетів E-Plate (ACEA Biosciences) додавали 50 мкл середовища для культивування ракових клітин-мішеней, і фоновий імпеданс вимірювали й відображали як клітинний індекс. Потім адгезивні клітини-мішені VCap і DU145 дисоціювали й висівали зі щільністю 5E4 (VCap), 5E3 (DU145) клітин/лунку планшета E-Plate в об'ємі 100 мкл і давали змогу пасивно прилипати до поверхні електрода. Після висівання планшет E-Plate протягом 30 хвилин витримували за температури навколишнього середовища всередині витяжної шафи з ламінарним потоком, і потім переносили в мультипланшетний прилад для аналізу клітин у режимі реального часу (RTCA MP) в інкубаторі для культивування клітин. Реєстрацію даних розпочинали негайно з 15-хвилинними інтервалами протягом усієї тривалості (96 годин) експерименту.

Збирання даних призупиняли в момент застосування обробки (через 24 години після висівання ракових клітин), з кожної лунки забирали 50 мкл середовища, і ефекторні CAR-T-клітини додавали в різних співвідношеннях ефектора до мішені (E:T) в об'ємі 50 мкл. hK2 CAR-T і невідомі контрольні CAR (неспецифічні до hK2) Т-клітини ресуспендували. Потім у 96-лунковому планшеті проводили двократні розведення у двох примірниках (співвідношення E/T від 5:1 до 0,156:1). До клітин-мішеней також додавали мішені разом з імітованим ефекторним контролем (Т-клітини без електропорації РНК).

Клітини-мішені VCap (5E4) і DU145 (5E3) інкубували з імітованими, 10 мкг мРНК-електропорованими (24 години після трансфекції) hK2 11B6 CAR LH або контрольними CAR-T-клітинами за різних співвідношень E/T протягом приблизно 72 годин. Графіки нормалізованого індексу клітини (CI) для VCap і DU145 показані на Фіг. 14 і Фіг. 15 відповідно. За окремого висівання клітини-мішені прилипали до чашки й проліферували, що збільшувало показання CI. У разі додавання Т-клітин до клітин-мішеней, hK2 CAR і контрольні CAR-T-клітини опосередковували цитоліз клітин hK2 (+) VCap і подальше прогресувальне зниження CI за співвідношення E/T від 5:1 до 0,156:1.

Вироблення цитокінів hK2 11B6 CAR-T-клітинами

IFN-γ, що виробляється цитотоксичними Т-клітинами, забезпечує здійснення імунного нагляду за пухлинами, який може безпосередньо пригнічувати проліферацію і індукувати апоптоз деяких злоякісних новоутворень in vivo й in vitro. Щоб визначити, або здатні hK2 CAR-T-клітини розпізнавати пухлинні клітини hK2 (+) й активуватися ними, супернатант збирали за допомогою аналізу знищення на основі xCELLigence, як описано в прикладі 3. Після приблизно 70 годин спільного культивування супернатант збирали й аналізували за допомогою ІФА згідно з інструкціями, наданими з набором ІФА [ІФА MAX™ Deluxe для людського IFN-γ, BioLegend, кат. №:430106].

Продукція IFN-γ стимульованих антигеном CAR-T-клітин показана на Фіг. 16. hK2 CAR LH і контрольні CAR-T-клітини секретували IFN-γ під час спільного культивування з клітинами VCap, які експресують hK2, залежно від співвідношення E:T, однак не під час спільного культивування з hK2-негативними клітинами DU145. Невідомий контрольний CAR секретував набагато більшу

кількість IFN-γ унаслідок набагато вищого рівня експресії антигена, ніж hK2. 3 культур у двох примірниках реєстрували середню концентрацію IFN-γ ± стандартне відхилення (СВ) (пг/мл).

Приклад 9. Створення і характеристика додаткових конструкцій scFv CAR

Як описано в прикладі 1, ектодомен 11B6, клонований як scFv, не зберігав зв'язування за підвищеної температури (55 °C), і, отже, для створення нових гуманізованих антитіл із батьківського 11B6 розпочинали додаткові операції.

Створювали hK2 CAR, які містять термічно стабілізовані scFv, отримані з антитіла 11B6 (CAR1–CAR12, CAR14, CAR16). Опис і SEQ ID NO: конструкцій CAR, які містять термічно стабілізовані scFv, представлені в таблиці 13. Назви в описі (HCG5, LCD6, HCF3, LCB7) стосуються ланцюгів VH або VL, визначених у прикладі 1, 20AA стосується лінкера завдовжки 20 амінокислот між парами VH/VL у scFv. scFv у CAR клонували в орієнтації VH-L-VL або VL-L-VH.

Створені scFv також включені в конструкції CAR (CAR17-CAR36) і додатково охарактеризовані. У таблиці 41 показані створені конструкції CAR і їхні SEQ ID NO. Застосована сигнальна послідовність являє собою MAWVWTLLFLMAAAQSIQA (SEQ ID NO: 24)

Таблиця 41

Назва конструкції CAR	Опис scFv у CAR	SEQ ID NO: амінокислотної послідовності scFv CAR	SEQ ID NO: повного домену ECD CAR (включно із сигнальною послідовністю)	SEQ ID NO: амінокислотної послідовності CAR
CAR1	HL_HCG5_LCD6_20AA (scFv1)	8	29	46
CAR2	HL_HCG5_LCHumanized_20AA (scFv2)	9	30	47
CAR3	HL_HCF3_LCB7_20AA (scFv3)	10	31	48
CAR4	HL_HCG5_LCB7_20AA (scFv4)	11	32	49
CAR5	LH_LCD6_HCG5_20AA (scFv5)	12	33	50
CAR6	LH_LCHumanized_HCF3_20AA (scFv6)	13	34	51
CAR7	LH_LCHumanized_HCG5_20AA (scFv7)	14	35	52
CAR8	LH_LCB7_HCF3_20AA (scFv8)	15	36	53
CAR9	LH_LCB7_HCG5_20AA (scFv9)	16	37	54
CAR10	LH_LCD6_HCF3_20AA (scFv10)	17	38	55
CAR11	HL_HCHumanized_LCB7_20AA (scFv11)	18	39	56
CAR12	HL_HCHumanized_LCD6_20AA (scFv12)	19	40	57
CAR13	HL_HCHumanized_LCHumanized_20AA (scFv13)	20	41	58
CAR14	LH_LCD6_HCHumanized_20AA (scFv14)	21	42	59
CAR15	LH_LCHumanized_HCHumanized_20AA (scFv15)	22	43	60
CAR16	LH_LCB7_HCHumanized_20AA (scFv16)	23	44	61
CAR17	KL2B413_HL (scFv17)	133	149	153
CAR18	KL2B413_LH (scFv18)	134	150	154
CAR19	KL2B359_HL (scFv19)	135	151	155
CAR20	KL2B359_LH (scFv20)	136	152	156
CAR21	KL2B357_HL	318	410	426
CAR22	KL2B357_LH	319	411	427
CAR23	KL2B358_HL	320	412	428
CAR24	KL2B358_LH	321	413	429
CAR25	KL2B360_HL	322	414	430
CAR26	KL2B360_LH	323	415	431
CAR27	KL2B30_HL	404	416	432

Таблиця 41

Назва конструкції CAR	Опис scFv у CAR	SEQ ID NO: амінокислотної послідовності scFv CAR	SEQ ID NO: повного домену ECD CAR (включно із сигнальною послідовністю)	SEQ ID NO: амінокислотної послідовності CAR
CAR28	KL2B30_LH	405	417	433
CAR29	KL2B53_HL	406	418	434
CAR30	KL2B53_LH	407	419	435
CAR31	KL2B242_HL	408	420	436
CAR32	KL2B242_LH	409	421	437
CAR33	KL2B467_HL	324	422	438
CAR34	KL2B467_LH	325	423	439
CAR35	KL2B494_HL	308	424	440
CAR36	KL2B494_LH	316	425	441

LCHumanized належить до hu11B6_VL.
HCHumanized належить до hu11B6_VH

Амінокислотні послідовності scFv CAR показані в таблиці 13 прикладу 2.

Повнорозмірний домен ECD і повнорозмірні амінокислотні послідовності CAR наведені нижче.

SEQ ID NO: 29 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 1 (HL_HCG5_LCD6_20AA)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
LEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL
VTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQ
QKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKL
EIK

SEQ ID NO: 30 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 2 (HL_HCG5_LCHumanized_20AA)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
LEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL
VTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQ
QKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKL
EIK

SEQ ID NO: 31 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 3 (HL_HCF3_LCB7_20AA)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLV
TVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQ
KPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEI
K

SEQ ID NO: 32 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 4 (HL_HCG5_LCB7_20AA)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
LEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL
VTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQ
QKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKL
EIK

SEQ ID NO: 33 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 5 (LH_LCD6_HCG5_20AA)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEW
MGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SEQ ID NO: 34 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 6 (LH_LCHumanized_HCF3_20AA)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEW

IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
S

SEQ ID NO: 35 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 7 (LH_LCHumanized_HCG5_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEW
MGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SEQ ID NO: 36 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 8 (LH_LCB7_HCF3_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEW
IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
S

SEQ ID NO: 37 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 9 (LH_LCB7_HCG5_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEW
MGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SEQ ID NO: 38 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 10 (LH_LCD6_HCF3_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEW
IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
S

SEQ ID NO: 39 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 11 (HL_HCHumanized_LCB7_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL
VTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQ
QKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKL
EIK

SEQ ID NO: 40 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 12 (HL_HCHumanized_LCD6_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL
VTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQ
QKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKL
EIK

SEQ ID NO: 41 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 13 (HL_HCHumanized_LCHumanized_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL
VTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQ
QKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKL
EIK

SEQ ID NO: 42 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 14 (LH_LCD6_HCHumanized_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEW
IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SEQ ID NO: 43 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 15 (LH_LCHumanized_HCHumanized_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEW

IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SEQ ID NO: 44 - позаклітинний антигензв'язувальний домен 16 (LH_LCB7_HCHumanized_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEW
IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SEQ ID NO: 149 (KL2B413_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGK
GLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYG
MDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYL
SWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQ
GTKVEIK

SEQ ID NO: 150 (KL2B413_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKL
LIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKS
SGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIK
QDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQG
TTVTVSS

SEQ ID NO: 151 (KL2B359_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKR
LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLV
TVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQ
KPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 152 (KL2B359_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEW
IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
S

SEQ ID NO: 410 (KL2B357_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLV
TVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQ
KPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEI
K

SEQ ID NO: 411 (KL2B357_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEW
IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
S

SEQ ID NO: 412 (KL2B358_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLV
TVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQ
KPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 413 (KL2B358_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEW
IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
S

SEQ ID NO: 414 (KL2B360_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLV
TVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQ
KPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 415 (KL2B360_LH)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPG
QPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGG
SEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEW
IGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
S
SEQ ID NO: 416 (KL2B30_HL)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGL
EWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDV
WGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAW
YQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTK
VEIK
SEQ ID NO: 417 (KL2B30_LH)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPK
FLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKGGSEGK
SSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTT
VTVSS
SEQ ID NO: 418 (KL2B53_HL)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKG
LEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMD
VWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLA
WYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQG
TRLEIK
SEQ ID NO: 419 (KL2B53_LH)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKF
LIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKGGSEGKS
SGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISY
DGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTM
VTVSS
SEQ ID NO: 420 (KL2B242_HL)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSG
LEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWG
QGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQ
QKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLT
VL
SEQ ID NO: 421 (KL2B242_LH)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQASYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPV
LVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGGSEGK
SSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLY
VSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVS
S
SEQ ID NO: 422 (KL2B467_HL)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGK
GLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDY
WGQGTQVTVSSggsegkssgsgseskstggsQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKP
GQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTK
VTV
SEQ ID NO: 423 (KL2B467_LH)
MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVL
VVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVggse
gkssgsgseskstggsMAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGM
HWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLP
YSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS
SEQ ID NO: 424 (KL2B494_HL)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSGGS
EGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYD
DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 425 (KL2B494_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQASSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVL
VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGS
EGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEW
VSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDV
WGQGTMVTVSS

SEQ ID NO: 46 — CAR 1 (HL_HCG5_LCD6_20AA; pDR000083431)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSL
KSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE
SKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 47 — CAR 2 (HL_HCG5_LCHumanized_20AA; pDR000083432)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSL
KSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE
SKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 48 - CAR 3 (HL_HCF3_LCB7_20AA; pDR000083436)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSES
KSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

SEQ ID NO: 49 - CAR 4 (HL_HCG5_LCB7_20AA; pDR000083437)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSL
KSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE
SKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 50 - CAR 5 (LH_LCD6_HCG5_20AA; pDR000083438)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGS
QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSR
VTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

SEQ ID NO: 51 - CAR 6 (LH_LCHumanized_HCF3_20AA; pDR000083440)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQ
VQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVT
ISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ
TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR

SEQ ID NO: 52 - CAR 7 (LH_LCHumanized_HCG5_20AA; pDR000083441)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQ
VQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRV
TISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV
QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR

SEQ ID NO: 53 - CAR 8 (LH_LCB7_HCF3_20AA; pDR000083443)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGS
QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSR
VTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

SEQ ID NO: 54 - CAR 9 (LH_LCB7_HCG5_20AA; pDR000083444)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGS
QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSR
VTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

SEQ ID NO: 55 - CAR 10 (LH_LCD6_HCF3_20AA; pDR000083446)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGS
QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSR
VTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

SEQ ID NO: 56 - CAR 11 (HL_HCHumanized_LCB7_20AA; pDR000083433)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE
SKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 57 - CAR 12 (HL_HCHumanized_LCD6_20AA; pDR000083434)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE
SKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 58 - CAR 13 (HL_HCHumanized_LCHumanized_20AA; pDR000083435)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSE
SKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG

RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 59 - CAR 14 (LH_LCD6_HCHumanized_20AA; pDR000083439)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGS
QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSR
VTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 60 - CAR 15 (LH_LCHumanized_HCHumanized_20AA; pDR000083442)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQ
VQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVT
MSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV
QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR

SEQ ID NO: 61 - CAR 16 (LH_LCB7_HCHumanized_20AA; pDR000083445)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGS
QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSR
VTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

> SEQ ID NO: 153 - CAR17 (KL2B413_HL; PBD000091628)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSE
GKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATS
TLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKTSTPAPRPPTPAP
TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP
FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD
ALHMQALPPR

> SEQ ID NO: 154 - CAR18 (KL2B413_LH; PBD000091623)

EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSG
SGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTIS
RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSTSTPAPRPPTPAP
TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP
FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD
ALHMQALPPR

> SEQ ID NO: 155 - CAR19 (KL2B359_HL; PBD000091576)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSES
KSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ
TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR

> SEQ ID NO: 156 - CAR20 (KL2B359_LH; PBD000091577)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQV
QLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTI

SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ
TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR

SEQ ID NO: 426 (CAR21)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggs
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE
ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE
DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK
PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 427 (CAR22)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDR
FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKggsegkssgsgseskstggsQVQLQE
SGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDT
SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP
EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE
EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 428 (CAR23)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggs
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSG
SGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 429 (CAR24)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggs
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSG
SGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 430 (CAR25)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggs
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSG
SGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 431 (CAR26)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLK
SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggs
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSG
SGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 432 (CAR27)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKS
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKS
SGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQ
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG

RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 433 (CAR28)

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGS
GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQ
ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDT
SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIA
SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL
HMQALPPR

SEQ ID NO: 434 (CAR29)

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGK
SSGSGSESKSTGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTL
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKTSTPAPRPPTPAPTI
ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA
LHMQALPPR

SEQ ID NO: 435 (CAR30)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGS
GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLV
ESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISR
DNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSTSTPAPRPPTPAPT
IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA
LHMQALPPR

SEQ ID NO: 436 (CAR31)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLK
SRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGS
GSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGI
PERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV
QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR

SEQ ID NO: 437 (CAR32)

SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQL
QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSL
DPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

SEQ ID NO: 438 (CAR33)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSggsegkssg
sgseskstggsQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIP
ERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 439 (CAR34)

QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGS
NSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVggsegkssgsgseskstggsQVQLVES
GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISR

DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

SEQ ID NO: 440 (CAR35)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSGGS
EGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYD
DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLTSTPAPRP
PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL
YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT
KDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 441 (CAR36)

SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQ
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSTSTPAPRP
PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL
YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT
KDTYDALHMQALPPR

Для визначення різних CAR на основі scFv оцінювали їхню антигензалежну активацію за допомогою клітин із ядерним фактором активованих Т-клітин (NFAT) Jurkat-Lucia™ (JNL). Ядерний фактор активованих Т-клітин (NFAT) - це родина факторів транскрипції, уперше визначених як регулятор імунних клітин. Активація Т-клітин приводить до надходження кальцію, який активує кальциневрин, який дефосфорилює багатий серином ядерний сигнал локалізації на N-кінці NFAT, що приводить до ядерного імпорту NFAT. Не маючи наміру обмежуватися теорією, тонічну передачу сигналів завдяки кластеризації scFv можна було згодом виявити за допомогою люциферази світляка, керованої промотором NFAT у лінії клітин репортеру JNL.

Лентивірусну трансдукцію здійснювали в описаний нижче спосіб. Клітини JNL збирали й ресуспендували в 1E6/мл. Додавали 500 мкл клітин JNL і лентивірусу за множинності інфекції (MOI) 3 і змішували в піпетці. Суміш інкубували в інкубаторі за 37 °C протягом 24 годин. До кожної лунки додавали 500 мкл середовища JNL із продовженням культивування в інкубаторі за 37 °C. У день 4 клітини переносили в колбу T25. У дні 5–6 проводили перевірку трансдукції. Для дослідження експресії CAR за допомогою відповідного детекторного реагенту для специфічного застосованого CAR (наприклад, білок біотин-hK2 для виявлення CAR) збирали 150 мкл клітин. Клітини JNL утримували за $5x10^5$/мл, поки не отримували достатню кількість клітин для заморожування або застосування в аналізі.

Термічно стабілізовані CAR scFv оцінювали щодо антигензалежної активності в аналізі репортеру JNL. Клітини Jurkat, які містять ген люциферази, керований промотором NFAT, що реагує на сигналізацію, трансдукували різними конструкціями CAR hK2. Аналіз виконували в описаний нижче спосіб. Спільне культивування з лініями клітин-мішеней проводили за співвідношення ефектора до мішені 2:1. Клітини JNL центрифугували для видалення всієї секретованої люциферази в середовищі; тоді клітини JNL ресуспендували у свіжому середовищі за $4x10^5$/мл. Клітини збирали. Потім як антиген-позитивні, так і антиген-негативні лінії клітин-мішеней готували за 2E5/мл. До 100 мкл клітин-мішеней додавали 100 мкл JNL. Для контролю тільки з JNL замість клітин-мішеней додавали 100 мкл середовища. Для позитивного контролю до 1x коктейлю для стимуляції клітин додавали лише клітини JNL або клітини JNL CAR й інкубували в інкубаторі за 37 °C протягом 24 годин. У 96-лунковий планшет збирали 150 мкг супернатанта й центрифугували для видалення клітин. 100 мкл супернатанта переносили з планшета в планшет чорного кольору з твердим дном. Потім додавали 100 мкл реагенту QUANTI-luc для виявлення люциферази lucia. Перед зчитуванням за допомогою мультипланшетного зчитувального пристрою Envision суміш інкубували за кімнатної температури протягом 5 хвилин.

Експресію CAR (CAR 1-10) на клітинах JNL визначали за біотинільованим hK2 із подальшим визначенням стрептавідин-кон'югованого PE; результати показано на Фіг. 17. Експресію CAR у трансдукованих клітинах JNL підтверджували для всіх відібраних клонів, причому 60–75 % клітин демонстрували виражену експресію в різних клонах і батьківських CAR 11B6. Клітини

JNL, що містили зазначені клони CAR, і нетрансдуковані клітини JNL (UTD) культивували спільно з лініями клітин-мішеней (клітини VCap або DU145) і вимірювали активність люциферази як інтенсивність люмінесценції. Клони вважалися активними, коли інтенсивність люмінесценції в 1,5 разу перевищувала рівень клітин UTD у присутності клітин, які експресують антиген.

Зв'язування між конструкцією CAR і її когнатним клітинним антигеном (hK2 на клітинах-мішенях) приводить до експресії люциферази в клітинах JNL (Фіг. 18). Клітини JNL, які містили зазначені клони CAR, і клітини JNL (нетрансдуковані, далі в тексті «UTD») культивували спільно з лініями клітин-мішеней (клітини VCap або DU145) і вимірювали активність люциферази як інтенсивність люмінесценції. Клони вважалися активними, коли інтенсивність люмінесценції в 1,5 разу перевищувала рівень клітин UTD у присутності клітин, які експресують антиген. Для всіх 10 клонів і батьківських 11B6 CAR HL і LH не було виявлено жодної антигензалежної активації.

Приклад 10. Експресія додаткових CAR scFv на Т-клітинах

Для оцінки функції термічно стійких 11B6 CAR Т-клітин за допомогою лентивірусної трансдукції були створені термічно стабілізовані 11B6 і трансдуковані батьківські scFv CAR-Т-клітини. Первинні Т-клітини людини трансдукували термічно стабілізованим 11B6 і батьківським scFv CAR-лентивірусом із множинністю інфекції (MOI) 3. Експресію CAR визначали за допомогою біотинільованої hK2 (1 мкг/мл) з подальшим визначенням стрептавідин-кон'югованого PE через 14 діб після трансдукції.

Експериментальний протокол був таким.

Проводили упаковку лентивірусів. Клітини 14E6 Lenti-X™ 293T висівали на 150 мм^2 чашку для культивування з круглим дном із покриттям Corning™ BioCoat™ колагену I й інкубували за 37 °C протягом ночі з застосуванням модифікованого за способом Дульбекко середовища Ігл (DMEM) + 10 % ФБС.

За допомогою клітин Lenti-X™ 293T за ідеальної конфлюентності 80–85 % готували таке. Середовище для культивування заміняли 21 мл середовища для росту 293T. Lipofectamine 2000 розводили за кімнатної температури й врівноважували OptiMEM. Розведений Lipofectamine 2000 по краплі додавали до змішаних плазмід і добре перемішували. Суміш інкубували за кімнатної температури протягом 25 хвилин. Суміш для трансфекції по краплі додавали до клітин Lenti-X 293T, при цьому пластину обережно похитували для змішування. Суміш інкубували в інкубаторі за 37 °C. Лентивірус збирали через 24 і 48 годин після трансфекції. Указані вище реагенти узагальнені в таблиці 42.

Таблиця 42

Реагенти	На чашку 15 см
pMDLg/p	18 мкг
pRSV.Rev	18 мкг
pMD2.G	7 мкг
Плазміда для перенесення (CAR)	15 мкг
OptiMEM	1500 ul

Концентрацію лентивірусу здійснювали, як описано далі. Перед фільтруванням через 0,45 мкм фільтри з ацетату целюлози супернатанти, які містять лентивірус, збирали й центрифугували за 500 x g протягом 10 хвилин у разі наявності плаваючого надлишку клітин 293T. Супернатанти переносили в стерильний контейнер, об'єднували з 1/3 об'єму концентратора Lenti-X [Clontech, кат. № 631232] і змішували, обережно перевертаючи. Суміш інкубували за 4 °C протягом ночі. Зразок центрифугували за 1500 x g протягом 45 хвилин за 4 °C; після центрифугування було видно білий осад. Супернатант обережно видаляли, не збурюючи осад. Залишки супернатанта видаляли піпеткою після короткого центрифугування за 1500 x g. Осад обережно ресуспендували в 1/10 початкового об'єму з застосуванням росту Т-клітин за низьких температур. Вірус аліквотували у 200 мкл і негайно поміщали на зберігання за -80 °C.

Титрування вірусу виконували, як описано далі. SupT1 у логарифмічній фазі вирощували в повному RPMI. По 100 мкл із 20 000 клітин SupT1/мл висівали на лунку в плоский 96-лунковий планшет. Потім титрування вірусу проводили в 96-лункових планшетах із круглим дном). До всіх лунок на планшеті додавали 100 мкл середовища. Аліквоту вірусу розморожували руками після морозильної камери за -80 °C. Аліквоту набирали піпеткою і випускали з неї, щоб добре перемішати, з додаванням до першої лунки 50 мкл вірусу з подальшим ретельним

перемішуванням. Послідовне розведення 1:3 здійснювали шляхом піпетування 50 мкл вірусу в наступну лунку. Тоді 50 мкл середовища додавали тільки до первинного антитіла, вторинного антитіла й нетрасдукованого контролю. За допомогою багатоканальної піпетки по 50 мкл кожного переносили з планшета для титрування до 100 мкл клітин SupT1 в планшеті для аналізу й інкубували за 37 °C протягом ночі. До кожного зразка додавали 100 мкл попередньо нагрітого середовища й інкубували ще дві доби. Ефективність трансдукції визначали за допомогою проточної цитометрії. Зразки переносили на 96-лунковий планшет із круглим дном і центрифугували за 1400 об./хв протягом 3 хвилин. У витяжній шафі супернатант швидко видаляли з подальшим промоканням для видалення надлишку середовища. Промивання повторювали з 150 мкл буфера FACS. Потім застосовували протокол фарбування, придатний для конструкцій CAR. Перед аналізом проточної цитометрії зразки ресуспендували в 150 мкл буфера FACS.

Розрахунок вірусного титру: титр = (% позитивного CAR/100)x2x104x20 x коефіцієнт розведення

Для виключення інтеграцій кількох копій застосовують титри з найближчою трансдукцією до 20 %.

Активацію, трансдукцію і розширення Т-клітин здійснювали, як описано далі. Флакон наївних Т-клітин розморожували на водяній бані й по краплі додавали в конічну пробірку ємністю 15 мл, яка містила 9 мл попередньо нагрітого середовища для Т-клітин (транспортне середовище з муколітиком [TCM] CTS OpTmizer середовище без сироватки [SFM] для розширення Т-клітин + 5 % сироватка людини + IL-2 100 МО/мл). Для отримання максимальної кількості кріопробірку промивали 1 мл середовища й центрифугували за 300 x g протягом 8 хвилин за кімнатної температури. Осад ресуспендували в 10 мл свіжого TCM, підраховували й ресуспендували до 1E6 клітин на міллінер. У 24-лунковий планшет додавали по 5E5 клітин на лунку. У кожну лунку додавали по 1,5x10^6 гранул CD3/CD28 в об'ємі 500 мкл таким чином, щоб загальний об'єм становив 1 мл на лунку. Через двадцять чотири години після активації вірус розморожували за кімнатної температури. Вірус додавали за множинності інфекції (MOI) 3, обережно перемішували похитуванням і повертали до планшета в інкубаторі. (Функціональний титр лентивірусу попередньо визначали за допомогою аналізу титру SupT1.) Одну лунку резервували для нетрансдукованого (UTD) зразка, до якого не додавали вірус.

Через двадцять чотири години після трансдукції до кожної лунки додавали 1 мл TCM. Пеніцилін-стрептоміцин додавали з цього моменту й далі (день 2). У дні 3-5 для кожних 2 мл клітин додавали 4 мл TCM і переносили в колбу, оброблену культурою тканини T25. Флакони розміщували горизонтально в інкубаторі (день 3). До культури Т-клітин додавали рівний об'єм TCM (день 4). У дні 5–14 клітини перевіряли через день із реєстрацією життєздатності, розміру й загальної кількості клітин. Щільність клітин коригували до одного мільйона клітин на мл. Ідеальний час збирання залежить від донора й визначається розміром клітин і кратністю розширення. Загалом клітини заморожували, коли розмір клітин був менший ніж 8 мкм, на основі даних проточного лічильника клітин MOXI зі 100-200-кратним розширенням.

Ефективність лентивірусної трансдукції перевіряли в день збирання, як описано далі. Культури добре перемішували. 100 мкл Т-клітин збирали у відповідну лунку в 96-лунковому планшеті зі 100 мкл буфера FACS, перемішували й центрифугували за 1300 об./хв протягом 3 хвилин за кімнатної температури. Клітини ресуспендували у 200 мкл буфера FACS і повторювали центрифугування за 4 °C.

Через 14 діб після трансдукції клітини ресуспендували в 100 мкл міченої біотином hK2 (1 мкг/мл, розведена в буфері FACS) й інкубували на льоду протягом 30 хвилин. Додавали 100 мкл буфера FACS і промивали з центрифугуванням за 4 °C. Промивання з центрифугуванням повторювали після додавання ще 200 мкл буфера FACS. Фарбування 100 мкл основного розчину, що містить вторинне антитіло SA-PE (1:250), барвник із можливістю фіксації для диференціації живих і мертвих клітин (1:500), антитіла αCD3, αCD4 й αCD8, здійснювали на льоду протягом 30 хвилин. Додавали 100 мкл буфера FACS і промивали з центрифугуванням за 4 °C, відкидали й ресуспендували в 200 мкл буфера FACS перед промиванням із центрифугуванням за 4 °C. Перед аналізом за допомогою проточної цитометрії зразки ресуспендували в 100 мкл буфера FACS.

Збирання й заморожування клітин виконували, як описано далі. Визначали кінцеву кількість клітин. Культуру збирали й центрифугували за 300 x g протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Культуру ресуспендували в меншому об'ємі середовища, щоб помістити в конічну пробірку об'ємом 50 мл. Пробірки поміщали в магніти за 4 °C протягом 10 хвилин для «звільнення від гранул». Клітини обережно переносили з пробірки для зведення до мінімуму збурення гранул/магніту й реєстрували точний об'єм. Підрахунок повторювали.

Центрифугування здійснювали за 300 x g протягом 10 хвилин, супернатант відкидали. Клітини заморожували в середовищі для кріоконсервування клітин CS-10 CryoStor® в охолоджувальному контейнері. Контейнери негайно переносили в умови за -80 °C протягом 24-48 годин перед постійним зберіганням у рідкому азоті. Результати показані на Фіг. 27, і експресія hK2 CAR підтверджена на поверхні трансдукованих Т-клітин. Підсумок відсотка hK2 CAR + Т-клітин (% позитивних), виявлених за допомогою кожного з 10 термічно стабілізованих клонів і аналізованих батьківських 11B6 HL і LH, наведено на фігурі. Результати поверхневої експресії CAR17 (KL2B413_HL), CAR18 (KL2B413_LH), CAR19 (KL2B359_HL) і CAR20 (HK2B359_LH) показані на Фіг. 27. Як показано, різні клони мають різний рівень експресії CAR, який перебуває в діапазоні від 17,9 % до 42,7 %. Відсоток CAR-позитивних CD3+ Т-клітин становив 56,0 % для CAR17, 51,2 % для CAR18, 45,1 % для CAR19, і 59,9 % для CAR20, і 0,065 %с для нетрансдукованих клітин (UTD на фігурі). Усі CAR-Т-клітини нормалізували до вирівнювання CAR+ Т-клітин для подальших функціональних аналізів.

Приклад 11. CAR-Т-клітини опосередковують знищення пухлинних клітин

scFv CAR-Т-клітини оцінювали щодо антигензалежної цитотоксичності в аналізі знищення пухлини IncuCyte в режимі реального часу. Термічно стабілізовані hK2 CAR-Т-клітини й батьківські 11B6 CAR-Т-клітини спільно інкубували з клітинами VCaP (Фіг. 20) або клітинами PC3 (Фіг. 21) протягом 88 годин зі співвідношенням ефектора до мішені 1:1 або 0,5:1, яке розраховували на основі даних експресії CAR. CAR-Т-клітини, трансдуковані CAR17, CAR18, CAR19 і CAR20, протягом 96 годин спільно інкубували з hK2-позитивними клітинами VCaP і hK2-негативними клітинами DU145 зі співвідношенням ефектора до мішені (ET) 1:1 або 0,5:1, яке розраховували на основі експресії CAR на Т-клітинах. Відсоток інгібування росту пухлинних клітин із часом для CAR-Т-клітин, трансдукованих CAR17, CAR18, CAR19 і CAR20, показаний на Фіг. 30 для клітин VCap і на Фіг. 31 для клітин DU145. Клітини-мішені стабільно експресували червоний ядерний барвник, який вимірювали в режимі реального часу за допомогою системи для візуалізації IncuCyte. Інгібування росту клітин пухлини (%) = (початкова кількість життєздатних клітин-мішеней - поточна кількість життєздатних клітин-мішеней) / початкова кількість життєздатних клітин-мішеней * 100 (%). З досліджуваними CAR-Т-клітинами досягнуто приблизно 100 % інгібування росту пухлини (ІРП), і нетрансдукований контроль не демонстрував жодного ІРП. Жодного ІРП не спостерігали в досліджуваних CAR-Т-клітинах у K2-негативних клітинах DU145.

Приклад 12. Продукція цитокінів термічно стабілізованими scFv CAR-Т-клітинами

Супернатант збирали зі спільно культивованої протягом ночі (приблизно 20 годин) культури hK2 CAR-Т-клітин із клітинами VCaP у співвідношенні E/T 1:1 й аналізували за допомогою високочутливого набору людських Т-клітин Milliplex (HSTCMAG28SPMX13) на 13 антигенів. Модифіковані hK2 CAR Т-клітини секретували цитокіни під час спільного культивування з клітинами VCap, що експресують hK2, але з мінімальним рівнем для нетрансдукованих Т-клітин (UTD). Результати вивільнення цитокінів hK2 CAR-Т-клітинами показані на Фіг. 22.

Супернатант збирали зі спільно культивованої протягом ночі (приблизно 20 годин) культури hK2 CAR-Т-клітин із клітинами VCap, DU145 (5E4 клітини) за співвідношення E/T 1:1. Під час спільного культивування з клітинами VCap, які експресують hK2, hK2 CAR-Т-клітини секретували IFN-γ, чого не було під час спільного культивування з hK2-негативними клітинами DU145. Як позитивні й негативні контролі застосовували відповідно Т-клітини, стимульовані гранулами CD3/28, і самі Т-клітини. Вивільнення IFN-γ hK2 CAR-Т-клітинами показане на Фіг. 23. З культур у двох примірниках показана середня концентрація IFN-γ ± СВ (пг/мл). Різні термічно стабілізовані CAR-Т-клітини продукували різну кількість IFN-γ за спільного культивування з клітинами hK2 (+) VCap.

Приклад 13. Проліферація hK2 CAR-Т-клітин

hK2 CAR-Т-клітини оцінювали в аналізі проліферації. Проліферація Т-клітин є важливим параметром in vitro імунної функції in vivo. Для додаткової оцінки функції термічно стабілізованих 11B6 CAR-Т-клітин термічно стабілізовані 11B6 і батьківські scFv CAR-Т-клітини мітили CTV для оцінки проліферації Т-клітин.

hK2 CAR-Т і нетрансдуковані (UTD) Т-клітини мітили CellTrace Violet (CTV; 5 мкМ) і спільно культивували з клітинами hK2 (+) VCap і hK2 (-) DU145. Через п'ять діб після спільного культивування клітини збирали й фарбували CD3, CD25, барвником для диференціації живих і мертвих клітин у ближньому до ІЧ діапазоні й hK2 CAR. Аналіз проточної цитометрії проводили на проточному цитометрі Fortessa з програмним забезпеченням Flowjo. Лімфоцити ідентифікували за живими CD3 і визначали частоти CAR-Т-клітин із розведенням барвника CTV і маркером активації CD25. За допомогою гейтування на hK2 CAR+ Т-клітинах, як показано, клітини hK2(+) Vcap, на відміну від клітин hK2(-) DU145, стимулювали проліферацію Т-клітин,

сконструйованих усіма конструкціями CAR (Фіг. 33), і посилення експресії маркера активації CD25 (Фіг. 34). Як позитивні й негативні контролі застосовували відповідно Т-клітини, стимульовані гранулами CD3/28, і самі Т-клітини. Винятково Т-клітини без жодної стимуляції не проліферували, і Т-клітини, стимульовані гранулами CD3/28, демонстрували еквівалентну картину проліферації. Як показано на Фіг. 35, hK2 CAR-Т-клітини проліферували більш стабільно, ніж позитивний контроль із гранулами CD3/28 після 5 днів спільного культивування з клітинами Vcap. Т-клітини, сконструйовані з різними конструкціями CAR, мають різну проліферативну активність і демонстрували різні кількості CAR-Т-клітин. Кількості CAR-Т-клітин ґрунтувалися на середньому абсолютному підрахунку клітин +/- стандартна похибка середнього (СПС) від трьох технічних копій.

Протокол був таким, як вказано далі. Пухлинні клітини Vcap і DU145 збирали, двічі промивали ФБР і ресуспендували в 10E6/мл ФБР, який містить 100 мкг/мл мітоміцину С (ММС), протягом 1,5 години в інкубаторі за 37 °С, щоб заблокувати проліферацію пухлинних клітин. До флакон з фарбувальним розчином CTV додавали 20 мкл ДМСО. 5 мкл розчину розводили в 5 мл (1:1000) ФБР (підігрітого до 37 °С) для отримання 5 мкМ фарбувального розчину. 2E6 Т-клітин підраховували, збирали, двічі промивали ФБР і ресуспендували в 4E6/мл (0,5 мл). Додавали рівний об'єм (0,5 мл) фарбувального розчину CTV. Клітини інкубували протягом 20 хвилин за 37 °С. Потім для абсорбції всього незв'язаного барвника до клітин додавали 4 мл PRMI + 20 % ФБС. Клітини інкубували протягом 5 хвилин і центрифугували протягом 5 хвилин за 400 x g. Клітинний осад ресуспендували в попередньо нагрітому середовищі RPMI +10 % ФБС. Т-клітини підраховували й висівали 1E5 клітин (100 мкл) у 96-лунковий планшет із плоским дном.

Тим часом оброблені ММС пухлинні клітини hK2(+) VCap і HK2(-) DU145 збирали й підраховували через 1,5 години, і потім ресуспендували за 1E6/мл. 1E5 клітин (100 мкл) спільно культивували з Т-клітинами в 96-лунковому планшеті. Винятково Т-клітини й Т-клітини з гранулами CD3/28, доданими у співвідношенні до клітин 3:1, застосовували як негативний і позитивний контроль відповідно.

Через 5 діб спільного культивування з кожної лунки збирали всі клітини. Клітини двічі центрифугували й промивали протягом 5 хвилин за 400 x g, потім зафарбовували hK2CAR, CD3, CD8 і CD25, барвником для диференціації живих і мертвих клітин (ближній до ІЧ діапазон) у 96-лунковому планшеті з U-подібним дном. Після промивання всі клітини протягом 10 хвилин фіксували з застосуванням 100 мкл буфера для фіксації BD Cytofix™ (50 мкл буфера FACS+50 мкл буфера для фіксації). Після завершення періоду інкубації зафарбовані зразки аналізували за допомогою багатоколірної проточної цитометрії.

Аналіз даних виконували, як описано далі. Готували гістограму CTV. Гейт CTV без розведення налаштовували так, щоб охоплювати крайній правий пік (яскравий CTV) окремо культивованих Т-клітин, і гейт CTV із розведенням - для захоплення решти популяції. Це застосовувалося до всіх зразків.

Приклад 14. Характеристика CAR-Т-клітин, трансдукованих CAR17, CAR18, CAR19 або CAR20.

Активація CAR-Т-клітин є антигензалежною

Створені CAR-Т-клітини оцінювали в аналізі репортеру JNL щодо антигензалежної активності, як описано в прикладі 5. Якщо коротко, клітини Jurkat, які містять ген люциферази, керований промотором NFAT, що реагує на сигналізацію (називаються клітинами JNL), трансдукували за допомогою конструкцій CAR17 (KL2B413_HL), CAR18 (KL2B413_LH), CAR19 (KL2B359_HL) або CAR20 (KL2B359_LH). Експресію кожного CAR визначали за допомогою біотинільованого hK2 з наступним стрептавідин-кон'югованим PE. Експресію CAR у трансдукованих клітинах JNL підтверджували для вибраних клонів із 46–50 % клітин, які експресували CAR на основі KL2B359, і 73,7–96 % клітин, які експресували CAR на основі KL2B413, як показано на Фіг. 28. Відсоток клітин JNL, які експресували кожен CAR, був таким: CAR17 (KL2B413_HL): 73,7 %. CAR18 (KL2B413_LH): 93,6 %, CAR19 (KL2B359_HL): 46 %, CAR20 (KL2B359_LH): 50,8 %.

Зв'язування між конструкцією hK2 CAR і її когнатним клітинним антигеном (hK2 на клітинах-мішенях) приводить до експресії люциферази в клітинах JNL. З цією метою клітини JNL, трансдуковані досліджуваними конструкціями CAR, або нетрансдуковані клітини JNL (UTD) спільно культивували з лініями клітин-мішеней (клітини VCap, LNCap/hK2 [клітини LNCaP, що рекомбінантно експресують hK2], LNCaP, C4-2B, 22Rv1 або DU145) і вимірювали активність люциферази як інтенсивність люмінесценції. Конструкції вважали активними, якщо в присутності клітин, які експресують антиген, рівень інтенсивності люмінесценції в 1,5 разу перевищував рівень для клітин UTD. У досліджуваних конструкціях CAR не було виявлено жодної

антигензалежної активації. На Фіг. 29 показано RLU (відносні світлові одиниці), отримані від зв'язування CAR-T-клітин із досліджуваними клітинами-мішенями, як показано на фігурі.

CAR-T-клітини опосередковують знищення пухлинних клітин антигензалежним способом

CAR-T-клітини, трансдуковані CAR17, CAR18, CAR19 і CAR20, протягом 96 годин спільно інкубували з hK2-позитивними клітинами VCaP і hK2-негативними клітинами DU145 за співвідношення ефектора до мішені (ET) 1:1 або 0,5:1, яке розраховували на основі експресії CAR на Т-клітинах (приклад 11). Клітини-мішені стабільно експресували червоний ядерний барвник, який вимірювали в режимі реального часу за допомогою системи візуалізації IncuCyte. Відсоток інгібування росту пухлинних клітин із часом показаний на Фіг. 30 для клітин VCap і на Фіг. 31 для клітин DU145. Інгібування росту пухлинних клітин (ІРП) (%) = (початкова кількість життєздатних клітин-мішеней - поточна кількість життєздатних клітин-мішеней) / початкова кількість життєздатних клітин-мішеней * 100 (%). З досліджуваними CAR-T-клітинами досягнуто приблизно 100 % інгібування росту пухлини (ІРП), і нетрансдукований контроль не демонстрував жодного ІРП. Жодного ІРП не спостерігали в досліджуваних CAR-T-клітинах у K2-негативних клітинах DU145.

CAR-T-клітини продукують цитокіни після стимулювання антигеном

IFN-γ, що виробляється цитотоксичними Т-клітинами, є критичним для здійснення імунного нагляду за пухлинами, що може безпосередньо пригнічувати проліферацію і індукувати апоптоз деяких злоякісних новоутворень in vivo й in vitro. Щоб визначити, або здатні hK2 CAR-модифіковані Т-клітини людини розпізнавати hK2-позитивні пухлинні клітини й активуватися ними, первинні Т-клітини, трансдуковані зазначеними клонами CAR, і контрольні нетрансдуковані Т-клітини (UTD) спільно культивували з лініями клітин-мішеней (клітини LNCaP/hK2, LNCaP, C4-2B, 22Rv1 або DU145), і супернатант збирали для вимірювання концентрації IFN-γ. Як показано на Фіг. 32, CAR-T-клітини, трансдуковані клітинами hK2 CAR, секретували IFN-γ під час спільного культивування з клітинами LNCaP, які рекомбінантно експресують hK2 (LNCap/hK2), а також під час спільного культивування з клітинами C4-2B і LNCap, які експресують дуже низький рівень hK2, однак не з hK2-негативними клітинами DU145. На фігурі показана середня концентрація IFN-γ±СВ (пг/мл) з культур у двох примірниках.

CAR-T-клітини активуються і посилюють маркери дегрануляції антигензалежним способом

Пухлинні клітини можуть бути розпізнані й знищені цитотоксичними лімфоцитами, такими як CD8+ Т-лімфоцити й природні клітини-кілери (NK), переважно через імунну секрецію літичних гранул, які вбивають пухлинні клітини-мішені. Цей процес охоплює злиття гранулярної мембрани з цитоплазматичною мембраною імунної ефекторної клітини, що приводить до поверхневого розміщення пов'язаних із лізосомами білків, які зазвичай представлені на біліпідному шарі, який оточує літичні гранули, як-от CD107a. Отже, мембранна експресія CD107a є маркером активації імунних клітин і цитотоксичної дегрануляції.

Аналіз дегрануляції проводили, як описано нижче. Клітини-мішені (5×10^4) спільно культивували з рівною кількістю ефекторних клітин у 0,1 мл на лунку 96-лункового планшета. Контрольні лунки містили тільки Т-клітини. На додаток до 1 мкл/зразок монензину (BD Biosciences) додавали антитіла до CD107a (5 мкл на лунку) й інкубували протягом 4 годин за 37 °C. Клітини двічі промивали ФБР, фарбували для експресії hK2 CAR, CD3 і CD8 і аналізували на проточному цитометрі BD Fortessa.

Результати аналізу дегрануляції представлені на Фіг. 33. Збільшення CD107A+hK2 CAR-T-клітин було очевидне в спільних культурах із hK2-позитивними клітинами Vcap, тоді як спільна культура з hK2-негативними DU145 не мала ефекту. Лише фонове фарбування (<2 %) спостерігалося винятково в CAR-T-клітинах без стимуляції пухлинними клітинами й в контролі UTD. Форбол-12-міристат-13-ацетат (PMA) у поєднанні з іономіцином (коктейль стимуляції клітин eBioscience™ ;500X) був послідовним індуктором експресії CD107a на клітинній поверхні в цій 4-годинній моделі культури клітин, яку застосовували як позитивний контроль. Результати наведені для репрезентативних донорських Т-клітин і відтворювалися в кількох донорів.

CAR-T-клітини проліферують в антигензалежний спосіб

CAR-T-клітини оцінювали щодо їхньої проліферації з застосуванням протоколу аналізу проліферації Т-клітин, описаного в прикладі 9. hK2 CAR-T і нетрансдуковані (UTD) Т-клітини мітили за допомогою CellTrace Violet (CTV; 5 мкМ) і спільно культивували з hK2-позитивними клітинами VCap і hK2-негативними клітинами DU145. Через п'ять діб після спільного культивування клітини збирали й фарбували CD3, CD25, барвником для диференціації живих і мертвих клітин у ближньому до ІЧ діапазоні й hK2 CAR. Аналіз проточної цитометрії проводили на проточному цитометрі Fortessa з програмним забезпеченням Flowjo. Лімфоцити ідентифікували за живими CD3 і визначали частоти CAR-T-клітин із розведенням барвника CTV і маркером активації CD25. Шляхом гейтування на CD3+ Т-клітинах hK2-позитивні клітини Vcap,

на відміну від hK2-негативних клітин DU145, сприяли проліферації кожної дослідженої лінії CAR-Т-клітин, як показано на Фіг. 34 і Фіг. 35, і посиленню експресії маркера активації CD25, як показано на Фіг. 36 і Фіг. 37. Винятково Т-клітини без будь-якої стимуляції не проліферували, і стимульовані гранулами CD3/28 Т-клітини демонстрували еквівалентну модель проліферації. hK2 CAR+ Т-клітини проліферували більш стабільно, ніж позитивний контроль із гранулами CD3/28 після 5 днів спільного культивування з клітинами VCap. Різні досліджені Т-клітини мали різну проліферативну активність і демонстрували різні кількості CAR-Т-клітин. Відсоток Т-клітин, які проліферують, і Т-клітин, які експресують CD25, ґрунтувався на середній абсолютній кількості клітин +/- СПС із двох примірників.

Приклад 15. Отримання і характеристика антитілозалежної цитотоксичності (ADC)

Антитіла або антигензв'язувальні домени, які зв'язують hK2, мітять різними радіоактивними металами, такими як In-111, Zr-89 або Lu-177 Ac-225, і біологічний розподіл пухлини in vivo або ефективність пухлини оцінюють на встановлених підшкірних моделях (SC) передміхурової залози людини, які включають LNCaP, VCaP або C4-2B у самців NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ (NSG, The Jackson Laboratory, м. Бар-Гарбор, штат Мен) або в голих мишей Balb-c або SHO. Різні дози антитіл, або антигензв'язувальних доменів, які зв'язують hK2, або контрольних ізотипних антитіл мітять із різними ступенями радіоактивності (10–1000 nCi) і вимірюють поглинання пухлиною або ефективність.

Перелік послідовностей

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.

<120> БІЛКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ ДОМЕНИ ПОВ'ЯЗАНОЇ З КАЛІКРЕЇНОМ ПЕПТИДАЗИ 2, І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

<130> JBI6125USNP1

<140>
<141>

<150> 63/030,445
<151> 27.05.2020

<150> 62/910,650
<151> 04.10.2019

<150> 62/878,964
<151> 26.07.2019

<160> 471

<170> PatentIn, версія 3.5

<210> 1
<211> 111
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 2
<211> 111
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 2
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3
<211> 111
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 3
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 4
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 4
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 6
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7

<211> 20
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 7
Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
1 5 10 15

Thr Gly Gly Ser
20

<210> 8
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

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

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 9
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 9
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 10
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 11
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 12
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 12
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 13
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 13
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 14
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 14
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 15
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 16

<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 16
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 17
<211> 248
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 17
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 18
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 18
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 19
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

поліпептид

<400> 19
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 20
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 21
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 21
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 22
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 22
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 23
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 23
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 24
<211> 19
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 24
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala

<210> 25

<211> 45
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 25
Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 26
<211> 24
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 26
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 27
<211> 42
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 28
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 29
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 29
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu

180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 30
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 30
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 31
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 31
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 32
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 32
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 33
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 33
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 34
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 34
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 35
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 35
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 36
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 36
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 37
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 37
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 38
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 38
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 39
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 39
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 40
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 40
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 41
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 41
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 42
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 42
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 43
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 43
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 44
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 44
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 45
<211> 154
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 45
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
35 40 45

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
50 55 60

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
65 70 75 80

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
85 90 95

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
100 105 110

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
115 120 125

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
130 135 140

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
145 150

<210> 46
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 46
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 47
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 47
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 48
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 49
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 49
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 50
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 50
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 51
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 51
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 52
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 52
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 53
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 53
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 54
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 54
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 55
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 55
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 56
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 57
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 57
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 58
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 58
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 59
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 59
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 60
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 60
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 61
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 61
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 62
<211> 261
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62
Met Trp Asp Leu Val Leu Ser Ile Ala Leu Ser Val Gly Cys Thr Gly
1 5 10 15

Ala Val Pro Leu Ile Gln Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
20 25 30

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

His Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60

His Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu
65 70 75 80

Phe Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe
85 90 95

Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg
100 105 110

Pro Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu
115 120 125

Pro Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln
130 135 140

Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
145 150 155 160

Glu Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu
165 170 175

His Leu Leu Ser Asn Asp Met Cys Ala Arg Ala Tyr Ser Glu Lys Val
180 185 190

Thr Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr Gly Gly Lys Asp Thr
195 200 205

Cys Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln
210 215 220

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Lys Pro
225 230 235 240

Ala Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr
245 250 255

Ile Ala Ala Asn Pro
260

<210> 63
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 63
Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5

<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 64
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 65
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 66
Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
1 5

<210> 67
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 67
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His
1 5 10 15

<210> 68
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 68
Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His
1 5 10 15

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 69
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 70
Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 71
Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 72
Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 73

<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 73
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr
1 5

<210> 74
<211> 112
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D або E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D або A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> S або T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> A або S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> V або L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> L або P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> I або L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> N або S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> R або K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> K або R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> V або R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (62)..(62)
<223> V або I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (64)..(64)
<223> A або D

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> Q або S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (82)..(82)
<223> L або V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> Q або E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (85)..(85)
<223> P або A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (88)..(88)
<223> F або V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> A або S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> Y або F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (105)..(105)
<223> Q або G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (109)..(109)
<223> L або V

<400> 74
Xaa Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Ser Xaa Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Xaa Xaa Cys Xaa Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Xaa Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Xaa Glu Ser Gly Xaa Pro Xaa
50 55 60

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

Ser Xaa Xaa Gln Xaa Glu Asp Xaa Xaa Val Tyr Xaa Cys Gln Gln Thr
85 90 95

Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D або Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> A або T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> P або F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)

<223> G або R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> I або M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70)..(70)
<223> I або M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (88)..(88)
<223> A або P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> V або A

<400> 75
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Xaa
1 5 10 15

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

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

Xaa Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 76
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 77
<211> 12
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 77
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 78
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 79
<211> 20
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 79
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 81
<211> 20
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 81
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> 82
<211> 25
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 82
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> 83
<211> 18
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 83
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 84
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 84
Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala
1 5 10

<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 85
Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 86
Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser
1 5 10 15

<210> 87
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 87
Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser
1 5 10 15

<210> 88
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 88
Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser
1 5 10 15

<210> 89
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 89
Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 90
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 90
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

<210> 91
<211> 20
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 91
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 92
<211> 20
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 92
Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly
1 5 10 15

Lys Gly Lys Ser
20

<210> 93
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 93
Ser Thr Ala Gly Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp
1 5 10

<210> 94

<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 94
Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 95
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 95
Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser
1 5 10 15

<210> 96
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 96
Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser
1 5 10 15

<210> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 97
Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 98
<211> 20
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 98
Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly
1 5 10 15

Glu Gly Glu Ser
20

<210> 99
<211> 18
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 99
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 100
<211> 19
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 100
Pro Arg Gly Ala Ser Lys Ser Gly Ser Ala Ser Gln Thr Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 101
<211> 19
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 101
Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Ala Gly

<210> 102
<211> 19
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 102
Gly Thr Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 103
<211> 20
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 103
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 104
<211> 4
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 104
Gly Ser Gly Ser
1

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 105
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10

<210> 106
<211> 20
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

пептид

<400> 106
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro
20

<210> 107
<211> 32
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 107
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala
20 25 30

<210> 108
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 108
Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
1 5 10 15

<210> 109
<211> 231
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 109
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 Gly 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 Ser 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 Glu Tyr Lys Cys Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met 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 Ala Leu Val
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
225 230

<210> 110
<211> 231
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 110
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 Gly 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 Ser 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 Glu Tyr Lys Cys Lys 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 Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu 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

Leu Thr Trp 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
225 230

<210> 111
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111
Lys Val Thr Glu Phe
1 5

<210> 112
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112
His Tyr Arg Lys Trp
1 5

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113
Ser His Gly Trp Ala His
1 5

<210> 114
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114
Arg His Asn Leu Phe Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro
1 5 10 15

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115
Gly Trp Gly Ser Ile Glu Pro Glu Glu
1 5

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 116
Asn Asn Asn Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 117
<211> 18
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 117
Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 118
Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 119
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 119
Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Lys Phe Val Ser
1 5 10

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 120
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 121
Val Ser Tyr Ala Gly Ser Gly Thr Leu Leu
1 5 10

<210> 122
<211> 120
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 122
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Arg Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Phe Asn Asn
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Asn Pro Asp Thr Ser Arg Asn
65 70 75 80

Gln Phe Thr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Leu

85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123
<211> 110
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 123
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

Lys Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Asp Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45

Leu Leu Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Gly Thr Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 124
<211> 111
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 124
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Phe Ser Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 125
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 125
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 126
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 127
<211> 12
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 127
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 128
<211> 62
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 128
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 129
<211> 12
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 129
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> Невідома

<220>
<223> Опис невідомої послідовності: послідовність IgG1 дикого типу

<400> 130
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 131
<211> 326

<212> PRT
<213> Невідома

<220>
<223> Опис невідомої послідовності:
послідовність IgG2 дикого типу

<400> 131
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 132
<211> 327
<212> PRT
<213> Невідома

<220>
<223> Опис невідомої послідовності:
послідовність IgG4 дикого типу

<400> 132
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 133
<211> 251
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 133
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
210 215 220

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 134
<211> 251
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 134
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Thr 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 135
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 135
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 136
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 136
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 137
<211> 124
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 137
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 138
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 138

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

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

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

Tyr Ala Thr 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

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

<210> 139
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 139
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 111
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 141
Ser Tyr Trp Met Thr
1 5

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 142
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 143
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 143
Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 144
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 145
Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 146
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 147
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 148
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr
1 5 10

<210> 149
<211> 270
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 149
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr
115 120 125

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
180 185 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
245 250 255

Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265 270

<210> 150
<211> 270
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 150
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
100 105 110

Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
145 150 155 160

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
165 170 175

Ser Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp
195 200 205

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly
245 250 255

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 151
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 151
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 152
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 152
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro

180 185 190

Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 153
<211> 474
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 153
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
210 215 220

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala
245 250 255

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
260 265 270

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
275 280 285

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
290 295 300

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
305 310 315 320

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
325 330 335

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

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
355 360 365

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
370 375 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385 390 395 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 154
<211> 474
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 154

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

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

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

Tyr Ala Thr 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala
245 250 255

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
260 265 270

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
275 280 285

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
290 295 300

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
305 310 315 320

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
325 330 335

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

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
355 360 365

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
370 375 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385 390 395 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 155
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 155
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 156
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 156
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 157
<211> 107
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L або M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> G або S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> I або S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> V або A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> P або V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> E або D

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> S або T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> F або I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> S або T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> T або P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> N або G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> G або K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> S або A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> R або K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> K або Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> I або V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (76)..(76)
<223> N або S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (78)..(78)
<223> V або L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> S або P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> I або F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (85)..(85)
<223> D або T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> N або G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (100)..(100)
<223> G або Q

<400> 157
Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Leu Ser Xaa Ser Xaa Gly
1 5 10 15

Xaa Arg Val Xaa Xaa Xaa Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile
35 40 45

Xaa Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Xaa Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 158
<211> 330
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 158
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 159
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 159
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 111
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 160
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 161
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 161
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 125
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 162
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 163
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 163
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 164
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 164
Glu 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

<210> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 165

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His 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 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 166
<211> 119
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 166

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

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

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 167

<211> 106
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 167
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 168
<211> 121
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 168
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 108
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 169
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

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

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

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

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

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
100 105

<210> 170
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 170
Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 171
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 171
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 172
Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 173
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 174
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 175
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 176
Ser Tyr Asp Ile His
1 5

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 177
Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 178
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 178
Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 179
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 180
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 181
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 182
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 182
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 183
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 183
Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 184
Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 185
Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 186
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 187
Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
1 5

<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 188
Tyr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 189
Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 190
<211> 12
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 190
Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 191
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 191
Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 192
Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 193
<211> 12
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 193
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
1 5 10

<210> 194
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 194
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 195
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn
1 5

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 196
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 197
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 197
Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp
1 5 10

<210> 198
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 198
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 199
Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn
1 5

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 200
Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 201
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 201
Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
1 5 10

<210> 202
<211> 447
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 202
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu

50 55 60

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

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn

370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 203
<211> 447
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 203
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

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

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 204
<211> 125
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 204
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 205
<211> 108
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 205
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 206
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

пептид

<400> 206
His Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 207
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 207
Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 208
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 208
Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 209
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 210
<211> 452
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 210
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

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

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

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

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

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

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

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

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 211
<211> 450
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 211
Glu 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys

450

<210> 212
<211> 446
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 212
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 213
<211> 451
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

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

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

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 214
<211> 218
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 214
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Phe Ser Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 215
<211> 218
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 215
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 216
<211> 10
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 216
Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 217
Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 218
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 218
Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 219
<211> 455
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 219
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 220
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 220
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 221
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 221
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 222
<211> 214
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 222
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His 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 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 223
<211> 212
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 223
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 224
<211> 215
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 224
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

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

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

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

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

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 225
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 225
gatgtgcagc ttcaggagtc tggacccgga cttgttaaac caagtcagtc tctgtccctg 60

acctgtaccg tcaccggcaa cagcatcaca agcgattacg catggaactg gatcaggcag 120

ttccctggaa atcgactcga atggatgggc tacatttcat actccggttc aaccacttac 180

tctccatcct tgaaatctag gttcagcatc acccgtgata cctcaaagaa ccaatttttt 240

ctgcaactga atagcgtaac tccagaggac acagccacat atttctgcgc cactgggtat 300

tactatggct caggtttctg gggtcagggc actctcgtca ccgtcagcag c 351

<210> 226
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 226
caggtccaac tgcaagagag cggaccgggc ctggtaaagc catccgacac attgtccctg 60

acgtgtgcgg taagtggaaa ctctatcact agcgactatg cgtggaattg gataagacaa 120

ccgccgggca aggggctgga atggatagga tatatcagct attccggttc tacgacatac 180

aatccttccc tgaaaagcag agtcactatg tcacgcgaca cgtccaagaa tcagttctca 240

ttgaaattgt catccgtaac ggccgttgac actgcggttt attattgcgc aaccggatat 300

tactacggct ctggtttttg gggacaggga acacttgtta ctgttagttc a 351

<210> 227
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 227
caggtgcagc tgcaggagag cggcccaggc ctggtgaagc caagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcaa cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccgccag 120

ttcccaggca agggcctgga gtggatcggc tacatcagct acagcggcag caccacctac 180

aacccaagcc tgaagagccg cgtcaccatc agccgcgaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac ccctgtggac accgccgtgt actactgcgc caccggctac 300

tactacggca gcggcttctg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 228
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 228
caggtgcagc tgcaggagag cggcccaggc ctggtgaagc caagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcaa cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccgccag 120

ttcccaggca agggcctgga gtggatgggc tacatcagct acagcggcag caccacctac 180

aacccaagcc tgaagagccg cgtcaccatc agccgcgaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac ccctgtggac accgccgtgt actactgcgc caccggctac 300

tactacggca gcggcttctg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 229
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 229
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 230
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 230
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ccacctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 231
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 231
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agcgccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 232
<211> 372
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 232
gaggtgcaac ttgtggagag cggcggaggt ctggtccaac ccggaggaag tctccgtctc 60

tcctgtgctg ctagtggctt cactttcagc tcatattgga tgacatgggt gagacaagcc 120

ccaggaaagg ggctcgagtg ggtagctaac attaaacagg acggctccga acggtactat 180

gttgattctg tgaagggacg gttcactata tccagggata atgcaaaaaa ttcactctat 240

cttcaaatga actcactcag agcagaggac actgccgtgt attattgcgc cagggatcaa 300

aattatgaca tactgaccgg tcattatgga atggatgttt ggggccaggg aacaaccgtt 360

accgtctcaa gt 372

<210> 233
<211> 375
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 233
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggg gactacgatt 300

tttggagtgg ttacccccaa cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 234
<211> 369
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 234
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agttatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atttcatatg atggaagtaa aaaagactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agttgaggac tcggctgtgt attcctgtgc gagagaaagt 300

ggctggtccc actactacta ttacggtatg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 235
<211> 357
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 235
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactatt ggagctggct ccggcagccc 120

gccgggtcgg gactggagtg gattgggcgt ttatatgtca gtgggttcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttgtca ctagacccgt ccaggaacca gttgtccctg 240

aaactgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtatatt attgtgcggg agatagtggg 300

aactactggg gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 236
<211> 363
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 236
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc ccacctccct 300

tatagtggga gctactgggc ctttgactac tggggccagg gaacccaggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 237
<211> 333
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 237
gacattgtgc tgacacagag tccagcatcc ttggcagtat ctttggggca gcgggcaaca 60

atttcatgcc gtgcatctga aagtgtggag tattttggaa cttctcttat gcactggtat 120

cgccagaagc ctgggcagcc tcccaaactc cttatatatg ccgcttccaa cgtggagtcc 180

ggagtaccag cacgcttttc cggctctggg tccggcacag acttttccct caatatccaa 240

cctgttgaag aagacgattt ttccatgtat ttttgccaac agacacgcaa ggttccatat 300

acattcggcg gcggcactaa acttgagatc aaa 333

<210> 238
<211> 333
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 238
gacatagtct tgactcagag cccggattcc cttgctgtgt ctctgggaga acgagctacg 60

atcaactgca aggcaagtga atccgtagaa tacttcggga catcattgat gcattggtat 120

caacagaaac cggggcaacc gcccaaattg ctgatatatg cggctagtaa tagagaatca 180

ggagtaccgg ataggtttag tggttcagga tcaggtacag atttcaccct gacaataagt 240

agcttgcaag ccgaagacgt agcagtgtat tactgccaac aaacccgaaa ggtgccatat 300

acgtttggac agggtacaaa gttggaaatc aaa 333

<210> 239
<211> 333
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 239
gacatcgtgc tgacccagag cccagacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgccaccc 60

atcaactgca aggccagcga gagcgtggag tacttcggca ccagcctgat gcactggtac 120

cagcagaagc caggccagcc accaaagctg ctgatctacg ctgccagcaa ccgcgagagc 180

ggcgtgccag accgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatccag 240

agcgtgcagg ccgaggacgt ctccgtgtac ttctgccagc agacccgcaa ggtgccatac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aag 333

<210> 240
<211> 333
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 240
gacatcgtgc tgacccagag cccagacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgcgccacc 60

atcaactgca aggccagcga gagcgtggag tacttcggca ccagcctgat gcactggtac 120

cagcagaagc caggccagcc accaaagctg ctgatctacg ctgccagcaa ccgcgagagc 180

ggcgtgccag accgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

agcgtgcagg ccgaggacgt cgccgtgtac tactgccagc agacccgcaa ggtgccatac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aag 333

<210> 241
<211> 333
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 241
gacatcgtgc tgacccagtc tccagactct ctggctgtgt ctctgggcga gagagccacc 60

atcaactgca gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctaagctg ctgatctacg ccgcctccaa cgtggaatct 180

ggcgtgcccg atagattttc cggctctggc tctggcaccg actttaccct gaccatcagc 240

tctctgcagg ccgaggatgt ggccgtgtac ttctgtcagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 242
<211> 333
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 242
gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagccacc 60

ctctcttgta gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctagactg ctgatctacg ccgcctccaa cgtcgaatct 180

ggcatccccg ctagattctc cggctctggc tctggcacag actttaccct gaccatctcc 240

tccgtggaac ccgaggattt cgctgtgtac ttttgccagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 243
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 243
gaaatcgtac tgacccagtc cccttctttc ttgagtgcat cagttgggga tagagtgacc 60

attacttgta gagcatctca aggtatttct tcatacttgt cttggtatca acaaaaacct 120

ggcaaggcac ccaaactctt gatctacgcc acctctacat tgcaaagtgg ggttccttct 180

aggttttcag gctccggctc tggtaccgag ttcaccctca ctataagcag tctccaacct 240

gaagatttcg ctacttatta ttgtcagcag cttaattctt atccccgaac ctttggtcaa 300

ggaactaagg tcgagatcaa a 321

<210> 244
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 244
gacatccaga tgacccagtc tccttccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 245
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 245
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcactctgg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 246
<211> 318
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 246
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggagagac agccagcatc 60

acctgctctg gagatcaatt gggggaaaat tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agtaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacaacagta ttgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 247
<211> 327
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 247
cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc ccgggcagac ggccagtatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaaggtcac cgtccta 327

<210> 248
<211> 116
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 248
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 249
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 249
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 250
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 250
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 251
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 251
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 252
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 252
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 253
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 253
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 254
<211> 107
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 254
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 255
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 255
Arg Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 256
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 256
Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 257
Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 258
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 258
Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His
1 5 10

<210> 259
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 259
Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 260
Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 261
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 261
Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 262
<211> 446
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 262
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 263
<211> 375
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 263
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt cattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaacctcat 300

attgtaatgg tgactgctct tctctacgac ggtatggacg tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 264
<211> 446
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 264
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro
340 345 350

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 265
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

поліпептид

<400> 265
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 266
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 266
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 267
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 267
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 268
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 268
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 269
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 269
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 270
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 270
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 271
<211> 324
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 271
tcttctgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 272
<211> 216
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 272
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

Lys Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Asp Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45

Leu Leu Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Gly Thr Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 273
<211> 348
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 273
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 274
<211> 1365
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 274
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttTagt cattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaacctcat 300

attgtaatgg tgactgctct tctctacgac ggtatggacg tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720

gaagccgccg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagagca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1365

<210> 275
<211> 360
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 275
caggtgcagc tgcagcagtc tggccctaga ctcgtgcggc cttcccagac cctgtctctg 60

acctgtgcca tctccggcga ctccgtgttc aacaacaacg ccgcctggtc ctggatccgg 120

cagagccctt ctagaggcct ggaatggctg ggccggacct actaccggtc caagtggctg 180

tacgactacg ccgtgtccgt gaagtcccgg atcaccgtga accctgacac ctcccggaac 240

cagttcaccc tgcagctgaa ctccgtgacc cctgaggaca ccgccctgta ctactgcgcc 300

agaggctact cctcctcctt cgactattgg ggccagggca ccctcgtgac cgtgtcctct 360

<210> 276

<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 276
gatatacttc ttacccagag tcccggcatc ctctccgtta gccctgggga gagagtctca 60

ttctcatgcc gagccagaca gtcaattggt accgcaatac actggtatca acagcggacc 120

aatggttctc cccgacttct gataaagtac gcatcagaat caattagtgg aataccatca 180

agatttagtg gctcagggag tggaaccgat tttactctga ccatcaactc agtggaatct 240

gaggacattg ccgactacta ctgtcaacaa agcaatagtt ggccatatac cttcggaggc 300

ggaactaaat tggagataaa a 321

<210> 277
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 277
gacatccaga tgacacagtc accttctagt ttgtctgctt ctgtaggcga ccgtgtaact 60

atcacctgtc gagcccgtca aagtattggt actgccattc actggtacca acaaaaacct 120

ggcaaagctc caaaactctt gatctactat gcctccgaaa gcatatcagg ggtcccaagc 180

agattctcag gcagtggcag tggcactgac ttcactctca ccatttctag cgtgcaacca 240

gaggacttcg ccacttatta ctgccaacag tcagggagct ggccctacac cttcggccaa 300

ggtacaaaac tggagatcaa a 321

<210> 278
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 278
gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa g 321

<210> 279
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 279
gacatccaaa tgactcaatc acctagcagc ctctccgcct ccgttggaga tagagtgaca 60

ataacttgcc gagcccggca aagtatcgga actgctattc actggtatca acaaaaacct 120

ggaaaggcac ctaagctctt gattaaatac gcttctgagt ccatctccgg cgtgccttca 180

cgattcagcg gcagcggtag tggtactgac tttaccctca ctattagttc tgttcagcca 240

gaggacttcg caacttatta ctgccaacag agtggttcct ggccatacac ttttggccag 300

gggactaaat tggaaatcaa a 321

<210> 280
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 280
gacatccaaa tgactcaaag cccctctagt ttgagtgcat ctgtaggtga ccgggtaaca 60

atcacctgcc gtgcccggca aagtataggt actgcaatcc actggtacca gcaaaaaccc 120

ggcaaagcac caaagctgct catatactat gctagtgaga gcatttctgg cgttcctagt 180

cgattttctg gatcagggag tggaactgat tttacactga caatcagcag cctccaaccc 240

gaagacttcg ccacctacta ttgtcagcag tctgggtcct ggccttacac attcggtcaa 300

ggaactaaat tggagatcaa a 321

<210> 281
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 281
gacattttgc tgacacagag ccctggtatc ctctcagtca gtccagggga acgcgtttca 60

tttagctgcc gtgctcgaca gagcattggg accgcaatcc actggtacca acaaagaact 120

aacggttcac cacggctttt gattaagtat gcctccgaat ccatcagtgg cattcctagt 180

cgtttttctg gatcaggatc aggcaccgac tttactctca caattaatag tgtcgaaagt 240

gaggacattg cagactatta ttgtcagcaa tccggttcct ggccctatac ttttggtggt 300

ggtactaagt tggaaattaa a 321

<210> 282
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 282
tcttctgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg cacccagtgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggccgata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 642

<210> 283
<211> 329
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 283
agtctgctct gacccagcct gcctccgtgt ctggctctcc cggccagtcc atcaccatca 60

gctgtaccgg cacctcctcc aacatcggca cctacaagtt cgtgtcctgg tatcagcagc 120

accccgacaa ggcccccaaa gtgctgctgt acgaggtgtc caagcggccc tctggcgtgt 180

cctccagatt ctccggctcc aagtctggca acaccgcctc cctgaccatc agcggactgc 240

aggctgagga ccaggccgac taccactgtg tgtcctacgc tggctctggc accctgctgt 300

ttggcggagg caccaagctg accgtgctg 329

<210> 284
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 284
gatgtgcagc ttcaggagtc tggacccgga cttgttaaac caagtcagtc tctgtccctg 60

acctgtaccg tcaccggcaa cagcatcaca agcgattacg catggaactg gatcaggcag 120

ttccctggaa atcgactcga atggatgggc tacatttcat actccggttc aaccacttac 180

tctccatcct tgaaatctag gttcagcatc acccgtgata cctcaaagaa ccaatttttt 240

ctgcaactga atagcgtaac tccagaggac acagccacat atttctgcgc cactgggtat 300

tactatggct caggtttctg gggtcagggc actctcgtca ccgtcagcag cgccaaaaca 360

acagcaccaa gtgtctatcc actggcccct gtgtgtggag atacaactgg ctcctcggtg 420

actctaggat gcctggtcaa gggttatttc cctgagccag tgaccttgac ctggaactct 480

ggatccctgt ccagtggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacacc 540

ctcagcagct cagtgactgt aacctcgagc acctggccca gccagtccat cacctgcaat 600

gtggcccacc cggcaagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgagcccag agggcccaca 660

atcaagccct gtcctccatg caaatgccca gcacctaacc tcttgggtgg accatccgtc 720

ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catagtcaca 780

tgtgtggtgg tggatgtgag cgaggatgac ccagatgtcc agatcagctg gtttgtgaac 840

aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtactctc 900

cgggtggtca gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa 960

tgcaaggtca acaacaaaga cctcccagcg cccatcgaga gaaccatctc aaaacccaaa 1020

gggtcagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagaagaaga gatgactaag 1080

aaacaggtca ctctgacctg catggtcacc gacttcatgc ctgaagacat ttacgtggag 1140

tggaccaaca acgggaaaac agagctaaac tacaagaaca ctgaaccagt cctggactct 1200

gatggttctt acttcatgta cagcaagctg agagtggaaa agaagaactg ggtggaaaga 1260

aatagctact cctgttcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccacac gactaagagc 1320

ttctcccgga ctccgggtaa a 1341

<210> 285
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 285
caggtccaac tgcaagagag cggaccgggc ctggtaaagc catccgacac attgtccctg 60

acgtgtgcgg taagtggaaa ctctatcact agcgactatg cgtggaattg gataagacaa 120

ccgccgggca aggggctgga atggatagga tatatcagct attccggttc tacgacatac 180

aatccttccc tgaaaagcag agtcactatg tcacgcgaca cgtccaagaa tcagttctca 240

ttgaaattgt catccgtaac ggccgttgac actgcggttt attattgcgc aaccggatat 300

tactacggct ctggtttttg gggacaggga acacttgtta ctgttagttc agcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagatg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287
000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292
<211> 1356
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 292
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggg gactacgatt 300

tttggagtgg ttacccccaa cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctcagcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga aaacctacac ttgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccat gcccagcacc tgaggccgcc 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

agatggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 293
<211> 1350
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 293
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agttatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atttcatatg atggaagtaa aaaagactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agttgaggac tcggctgtgt attcctgtgc gagagaaagt 300

ggctggtccc actactacta ttacggtatg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttcag cttccaccaa gggcccatcc gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagccgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acgaaaacct acacttgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagtcca aatatggtcc cccatgccca ccatgcccag cacctgaggc cgccggggga 720

ccatcagtct tcctgttccc cccaaaaccc aaggacactc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc caggaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggatg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagttcaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccgtcct ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaggctaa ccgtggacaa gagcagatgg 1260

caggagggga atgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1320

cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1350

<210> 294
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 294
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactatt ggagctggct ccggcagccc 120

gccgggtcgg gactggagtg gattgggcgt ttatatgtca gtgggttcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttgtca ctagacccgt ccaggaacca gttgtccctg 240

aaactgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtatatt attgtgcggg agatagtggg 300

aactactggg gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagct 360

tccaccaagg gcccatccgt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 420

acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac gaaaacctac 600

acttgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa 660

tatggtcccc catgcccacc atgcccagca cctgaggccg ccgggggacc atcagtcttc 720

ctgttccccc caaaacccaa ggacactctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag agccacaggt gtacaccctg cccccatccc aggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcagatggca ggaggggaat 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 1320

tccctgtctc tgggtaaa 1338

<210> 295
<211> 1353
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 295
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc ccacctccct 300

tatagtggga gctactgggc ctttgactac tggggccagg gaacccaggt caccgtctct 360

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgccggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtgagcgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcaga 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 296
<211> 654
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 296
gacattgtgc tgacacagag tccagcatcc ttggcagtat ctttggggca gcgggcaaca 60

atttcatgcc gtgcatctga aagtgtggag tattttggaa cttctcttat gcactggtat 120

cgccagaagc ctgggcagcc tcccaaactc cttatatatg ccgcttccaa cgtggagtcc 180

ggagtaccag cacgcttttc cggctctggg tccggcacag acttttccct caatatccaa 240

cctgttgaag aagacgattt ttccatgtat ttttgccaac agacacgcaa ggttccatat 300

acattcggcg gcggcactaa acttgagatc aaacgggctg atgctgcacc gactgtgtcc 360

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 654

<210> 297
<211> 654
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 297
gacatagtct tgactcagag cccggattcc cttgctgtgt ctctgggaga acgagctacg 60

atcaactgca aggcaagtga atccgtagaa tacttcggga catcattgat gcattggtat 120

caacagaaac cggggcaacc gcccaaattg ctgatatatg cggctagtaa tagagaatca 180

ggagtaccgg ataggtttag tggttcagga tcaggtacag atttcaccct gacaataagt 240

agcttgcaag ccgaagacgt agcagtgtat tactgccaac aaacccgaaa ggtgccatat 300

acgtttggac agggtacaaa gttggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<400> 300
000

<210> 301

<400> 301
000

<210> 302

<400> 302
000

<210> 303
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 303
gatattcaaa tgacccagtc accatcattc ctgtccgcct cagtgggaga tcgcgtcact 60

attacttgtc gtgctagcca ggggatatca tcatatttgg cttggtatca acaaaagcca 120

ggaaaggccc caaaattcct tatatatgca gctagtacac tccagagtgg tgttcctagc 180

cggttctctg gcagcggctc agggaccgag ttcaccctga caatctccag cttgcagccc 240

gaagactttg caacctacta ttgccagcaa ctgaactcct atcctctgac tttcggggga 300

ggaaccaagg ttgagattaa acggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 304
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 304
gatattgtaa tgactcagtc accctcttca ctgagtgcat cagtaggtga tcgcgttacc 60

atcacttgcc gtgccagtca agacatttca aattaccttg catggtacca acaaaagccc 120

ggaaaagtgc caaagttttt gatttatgcc gcttcaacac tccattcagg agtgccctct 180

cgtttcagtg gatctggcag tggcaccgat tttactctca caataagcag tctccagcct 240

gaggatgtag ccacctatta ttgccaaaaa tataattcag ccccctatac ttttggacag 300

ggcacacgcc ttgagattaa acggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 305
<211> 636
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 305
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggagagac agccagcatc 60

acctgctctg gagatcaatt gggggaaaat tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agtaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacaacagta ttgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 306
<211> 645
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 306
cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc ccgggcagac ggccagtatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaaggtcac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcacccag tgtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggccg atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 307

<400> 307
000

<210> 308
<211> 253
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

поліпептид

<400> 308
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 310

<400> 310
000

<210> 311
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 311
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 312
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 312
gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa gcggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 313
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 313
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 314

<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 314
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 315
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 315
gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 316
<211> 253
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 316
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

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

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145 150 155 160

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 317
<211> 648
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 317
cagtctgctc tgacccagcc tgcctccgtg tctggctctc ccggccagtc catcaccatc 60

agctgtaccg gcacctcctc caacatcggc acctacaagt tcgtgtcctg gtatcagcag 120

caccccgaca aggcccccaa agtgctgctg tacgaggtgt ccaagcggcc ctctggcgtg 180

tcctccagat tctccggctc caagtctggc aacaccgcct ccctgaccat cagcggactg 240

caggctgagg accaggccga ctaccactgt gtgtcctacg ctggctctgg caccctgctg 300

tttggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggtcagccca aggctgcacc cagtgtcact 360

ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg ccgatagcag ccccgtcaag 480

gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540

tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600

catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 318
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 318
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 319
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 319
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 320
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 320
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 321
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 321
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 322
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 322
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 323
<211> 248
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 323
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 324
<211> 249
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 324
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
115 120 125

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Ser Val
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Ser
145 150 155 160

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser
180 185 190

Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
195 200 205

Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
245

<210> 325
<211> 249
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 325
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

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

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

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

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

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

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

165 170 175

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 326
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 326
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 327
<211> 475
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 327
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val 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 Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 328
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 328
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp

65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 329
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 329
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 330
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 330
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 331
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 331
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 332
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 332
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 333
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 333
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 334
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 334
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 335
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 335
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 336
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 336
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
165 170 175

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 337
<211> 243
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 337
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 338
<211> 432
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 338
Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg Val Phe Val Asn Cys
1 5 10 15

Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val Gly Thr Leu Leu Ser
20 25 30

Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile Leu Asp Pro Arg Gly
35 40 45

Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys Asp Lys Glu Ser Thr
50 55 60

Val Gln Val His Tyr Arg Met Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp
65 70 75 80

Ala Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly
85 90 95

Ser Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
100 105 110

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
115 120 125

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
130 135 140

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
145 150 155 160

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
165 170 175

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
180 185 190

Val Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
195 200 205

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
210 215 220

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
225 230 235 240

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
245 250 255

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
260 265 270

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
275 280 285

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
290 295 300

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
305 310 315 320

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
325 330 335

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
340 345 350

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
355 360 365

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
370 375 380

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
385 390 395 400

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
405 410 415

Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
420 425 430

<210> 339
<211> 426
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 339
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
20 25 30

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
35 40 45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65 70 75 80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
85 90 95

Val Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp
100 105 110

Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Ser Ile Lys Gly
115 120 125

Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu
130 135 140

Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly
145 150 155 160

Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly
165 170 175

Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln
180 185 190

Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
210 215 220

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
225 230 235 240

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
245 250 255

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
260 265 270

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
275 280 285

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
290 295 300

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
305 310 315 320

Gln Val Tyr Thr Phe Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
325 330 335

Val Ser Leu Arg Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
340 345 350

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
355 360 365

Lys Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Glu Ser Arg Leu
370 375 380

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
385 390 395 400

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
405 410 415

Leu Ser Gly Gly His His His His His His
420 425

<210> 340
<211> 805
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 340
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
20 25 30

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
35 40 45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65 70 75 80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
85 90 95

Val Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp
100 105 110

Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Ser Ile Lys Gly
115 120 125

Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu
130 135 140

Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly
145 150 155 160

Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly

165 170 175

Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln
180 185 190

Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Gly Gly Gly Ser
195 200 205

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
210 215 220

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
225 230 235 240

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
245 250 255

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
260 265 270

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
275 280 285

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
290 295 300

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
305 310 315 320

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
325 330 335

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
340 345 350

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
355 360 365

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
370 375 380

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
385 390 395 400

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
405 410 415

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
420 425 430

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
435 440 445

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
450 455 460

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
465 470 475 480

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

485 490 495

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
500 505 510

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
515 520 525

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
530 535 540

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
545 550 555 560

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
565 570 575

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
580 585 590

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
595 600 605

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
610 615 620

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
625 630 635 640

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
645 650 655

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
660 665 670

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
675 680 685

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
690 695 700

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
705 710 715 720

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
725 730 735

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
740 745 750

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
755 760 765

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
770 775 780

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser His His His
785 790 795 800

His His His His His

805

<210> 341
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341
Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu
1 5

<210> 342
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 342
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 343
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 343
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 344
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 344
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 345
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 345
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 346
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 346
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 347
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 347
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 348
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 348
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 349
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 349
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 350
<211> 262
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 350
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro

165 170 175

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 351
<211> 479
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 351
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
260 265 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
275 280 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro
290 295 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305 310 315 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
325 330 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
340 345 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
355 360 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu
370 375 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys
385 390 395 400

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
405 410 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp
420 425 430

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
435 440 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
450 455 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475

<210> 352
<211> 482
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 352
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Thr 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val 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

Gly 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 Ser 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 Glu Tyr Lys Cys Lys 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 Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Leu 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 Leu Thr Trp 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

<210> 353
<211> 481
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 353
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

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

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

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

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Ser
100 105 110

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
115 120 125

Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
130 135 140

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr
145 150 155 160

Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

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

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

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val 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 Gly
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 Ser 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 Lys 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

Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Leu 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 Leu Thr Trp 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

<210> 354
<211> 454
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 354
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu
385 390 395 400

Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 355
<211> 448
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 355
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 356
<211> 452
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 356
Glu 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp

385 390 395 400

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

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

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

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 357
<211> 484
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 357
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

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

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145 150 155 160

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys
245 250 255

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
260 265 270

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val
290 295 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly

<210> 358
<211> 445
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 358
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro
340 345 350

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 359
<211> 449
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 359
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Arg Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Phe Asn Asn
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Asn Pro Asp Thr Ser Arg Asn
65 70 75 80

Gln Phe Thr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Leu
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

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

Gly

<210> 360
<211> 474
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 360
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val 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 Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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
465 470

<210> 361
<211> 455
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 361
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu
385 390 395 400

Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 362
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 362
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

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

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val 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 Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 363
<211> 1437
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 363
gagattgttc tcacccaatc cccagctact ctctctcttt cacccggtga gcgggcaacc 60

ctctcctgta gagccagcga gagcgtggag tattttggca catccctgat gcactggtat 120

cagcaaaaac caggacaacc ccccagactc ctcatatatg ccgcctcaaa tgtcgagagt 180

gggatacctg cacggttttc aggaagcggc agcggtactg acttcacatt gactatatcc 240

tctgtagagc cagaggattt tgcagtctac ttctgccagc aaactaggaa ggttccatat 300

acttttgggg gcggtacaaa agttgagata aagggcggct ccgagggcaa gagcagcggc 360

agcggcagcg agagcaagag caccggcggc agccaagtac agctccagga gtcaggacct 420

gggctcgtca aaccatctca gacattgtcc ctgacatgca cagtttccgg caacagtatt 480

acttccgact atgcttggaa ttggatcagg caattcccag gaaagcggct cgagtggata 540

ggttatattt cttactctgg atctactacc tacaatccca gtttgaagtc tcgcgtgaca 600

attagccggg acacatcaaa aaatcaattc tcacttaaac ttagttctgt aaccgctgcc 660

gatacagccg tgtactactg cgccactggt tattattatg gaagcggatt ttgggggcaa 720

ggaactttgg tgaccgtctc ttccgagccc aaatctagcg acaaaactca cacatgtcca 780

ccgtgcccag cacctgaagc agcaggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 840

aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt gagcgtgagc 900

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 960

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1020

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1080

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1140

gtgtacgtgc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgctgtgc 1200

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1260

gagaacaact acctcacctg gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1320

agcaagctca ccgtggacaa gtctagatgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1380

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1437

<210> 364
<211> 1356
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 364
gaggtacaac ttgtcgaaag tggcggtgga gtcgtccagc ctgggcgatc acttcgcctc 60

tcctgtgtag cctctggttt cactttctca tcttacgaca tacactgggt ccgccaggca 120

cctggtaagg ggctggagtg ggttgccatc attagttacg atggctccaa aaaagattac 180

accgatagcg taaagggcag atttaccatt tccagggata attcaaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctccg cgtcgaagac tctgcagttt atagctgtgc cagggagtca 300

ggctggtccc attattacta ttatggtatg gacgtttggg gccagggaac catggtcact 360

gttagttcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaagca 720

gcaggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg agcgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacgtgct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgctgtgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cctcacctgg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

tctagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggt 1356

<210> 365

<211> 1443
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 365
cagagcgtac ttacccagcc tcccagcgtg tctgtagccc caggacagac agccagtatt 60

acatgcggtg gtgacaatat aggttccaaa tccgtgcatt ggtaccagca gaagccaggg 120

caagctcccg tgctcgtggt atatgataat tccgaccgcc cttccggcat tcccgaacgg 180

tttagtggtt caaattcagg caccacagca actctgacca taagcagagt cgaagctgga 240

gacgaagccg actactactg tcaggtatgg gactctagta gtgaccaccc tgtcgtcttc 300

ggtgggggaa ccaaagtgac cgttctgggc ggctccgagg gcaagagcag cggcagcggc 360

agcgagagca agagcaccgg cggcagccag gtccagctcg tagaaagtgg gggcggcgta 420

gttcagccag gcaggagtct ccggctgagt tgtgcagcca gcggctttac tttttcctac 480

tatggaatgc actgggtacg tcaggcaccc ggcaaaggtt tggagtgggt cgcattcatt 540

tcttatgatg gatcaaataa gtattatgcc gatagtgtaa agggcagatt tacaataagt 600

cgagacaact caaagaacac tctctacctc caaatgaata gtcttcgggc agaggatact 660

gcagtgtact attgtgctca tcttccttat tccggttctt actgggcatt cgattattgg 720

gggcaaggga cacaagttac cgtgtctagc gagcccaaat ctagcgacaa aactcacaca 780

tgtccaccgt gcccagcacc tgaagcagca gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca 840

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtgagc 900

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 960

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1020

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1080

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1140

ccacaggtgt acgtgctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1200

ctgtgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1260

cagccggaga acaactacct cacctggcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1320

ctctacagca agctcaccgt ggacaagtct agatggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1380

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1440

ggt 1443

<210> 366

<211> 1452
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 366
agcagcgaat tgacccaacc accttccgtc agcgtcgcac cagggcaaac cgcccgcatc 60

acatgcggtg ggaacaatat aggaagcaaa tctgtccact ggtaccagca aaaaccagga 120

caagcccctg ttctggtcgt ctatgatgac agcgacagac caagtggtat tcccgagaga 180

ttctccggta gcaactctgg aaatacagct actttgacca tctccagagt tgaggctggt 240

gacgaggcag attactattg ccaggtctgg gacagctcca gcgaccacgt cgtattcggt 300

ggcgggacca agctgactgt gctgggcggc tccgagggca agagcagcgg cagcggcagc 360

gagagcaaga gcaccggcgg cagccaggtg cagttggtag agtcaggagg gggcctcgtt 420

caacctggtg gcagcctccg tttgtcttgt gctgccagtg gatttacttt cagtcactac 480

gcaatgagct gggtgagaca agcacctggc aagggccttg agtgggtctc cactatcggc 540

ggttcagggg ggagcactta ctacgctgac tctgtaaaag gtcgctttac tatatctaga 600

gataactcta aaaacacact ctacttgcag atgaacagcc tgcgagccga agatacagcc 660

gtgtactact gcgccaagcc tcatattgta atggtcactg ccctcttgta tgatggcatg 720

gatgtttggg gccaagggac aatggtgaca gtctcaagcg agcccaaatc tagcgacaaa 780

actcacacat gtccaccgtg cccagcacct gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc 840

ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 900

gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140

ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200

gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260

agcaatgggc agccggagaa caactacctc acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc 1380

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440

ctgtctccgg gt 1452

<210> 367

<211> 1362
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 367
caggttcaac ttcaagaatc cgggccaggt ctggtcaagc cttcagagac tttgtccctt 60

acttgcacag tgagcggtgg ctctatctca agttactact ggtcatggat acggcagccc 120

ccaggaaagg ggcttgagtg gattgggtac atttattact cagggtcaac aaactacaat 180

ccctccctca aatcccgagt gacaattagt gtcgatacat ctaaaaacca gttttccctg 240

aaattgagct cagtcaccgc agctgatact gcagtctatt attgtgctgg cacaacaatc 300

ttcggggtag taactccaaa cttctactac gggatggacg tgtgggggca aggaacaacc 360

gtaacagtaa gtagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 720

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacctc 1200

acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gt 1362

<210> 368
<211> 1356
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 368
gaggtacaac ttgtcgaaag tggcggtgga gtcgtccagc ctgggcgatc acttcgcctc 60

tcctgtgtag cctctggttt cactttctca tcttacgaca tacactgggt ccgccaggca 120

cctggtaagg ggctggagtg ggttgccatc attagttacg atggctccaa aaaagattac 180

accgatagcg taaagggcag atttaccatt tccagggata attcaaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctccg cgtcgaagac tctgcagttt atagctgtgc cagggagtca 300

ggctggtccc attattacta ttatggtatg gacgtttggg gccagggaac catggtcact 360

gttagttcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaagca 720

gcaggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg agcgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacgtgct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgctgtgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cctcacctgg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

tctagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggt 1356

<210> 369
<211> 1344
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 369
caagtacaac ttcaagagtc tggccctggg cttgttaagc cctcagagac cttgtcactg 60

acctgtaccg tatcaggcgg gtcaatttca tcttactact ggagttggct tcgtcagcct 120

gccggatctg gactggagtg gataggtaga ctgtatgttt ccggctttac aaattacaac 180

ccatctttga aaagccgtgt gactctcagc ctcgaccctt ctcggaatca actttcactt 240

aaattgtctt ctgttacagc tgccgacact gcagtatatt attgtgcagg ggactcaggc 300

aactattggg gatggtttga tccttggggg caggggaccc tggtaaccgt gagttctgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgtccaccg tgcccagcac ctgaagcagc aggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgag cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacgtgctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gctgtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactacc tcacctggcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagtc tagatggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggt 1344

<210> 370
<211> 1365
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 370
caggttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaagc cttccgagac actgtctctg 60

acctgcaccg tgtctggcgg ctccatctcc tcctactact ggtcctggat cagacagcct 120

cctggcaaag gcctggaatg gatcggctac atctactact ccggctccac caactacaac 180

cccagcctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgtcct ccgtgaccgc tgctgatacc gccgtgtact attgtgctgg caccaccatc 300

ttcggcgtgg tcacccctaa cttctactac ggcatggacg tgtggggcca aggcacaaca 360

gtgacagtct cttctgcctc caccaagggt ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacactt gtccaccgtg cccagcacct 720

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtgtccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacctc 1200

acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagtcca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gtctctctcc ctgtctccgg gaaaa 1365

<210> 371
<211> 1335
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 371
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaagcag caggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtga gcgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacgtgtac cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttcg ccctcgtgag caagctcacc gtggacaagt ctagatggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggt 1335

<210> 372
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 372
caggtgcagc tccaacagag tggtcccaga ctcgtgagac cctctcaaac actcagtttg 60

acttgtgcca tctcaggcga ttcagttttc aacaacaatg cagcttggag ctggattagg 120

cagtcaccta gtcgcggtct tgaatggctt gggcgtacat actatcgctc taaatggttg 180

tatgattacg ctgtgtccgt gaagagccga atcaccgtaa accctgatac ctccaggaat 240

cagttcacat tgcaactgaa tagtgtgact cccgaggata ctgcactcta ttattgtgcc 300

cgaggatata gcagtagctt cgactattgg ggacaaggga cactcgttac cgttagttca 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgtcca ccgtgcccag cacctgaagc agcaggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt gagcgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacgtgt acccccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cgccctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gtctagatgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1347

<210> 373
<211> 1422
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 373
gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa gggcggctcc gagggcaaga gcagcggcag cggcagcgag 360

agcaagagca ccggcggcag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggcctttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctcag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gt 1422

<210> 374
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 374
gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

attacctgcc gggccagaca gtctatcggc accgctatcc actggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gattaagtac gcctccgagt ccatctccgg cgtgccctcc 180

agattttctg gctctggatc tggcaccgac tttaccctga caatctccag cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtcagcag tccggctctt ggccttacac ctttggtcag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggttgaat ctggcggagg actggttaag 420

cctggcggct ctctgagact gtcttgtgct gcttctggct tcaccttcag ccggtacaac 480

atgaactggg tccgacaggc tcctggcaaa ggcctggaat gggtgtcctc catctccacc 540

tccagcaact acatctacta cgccgactcc gtgaagggca gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actccctgga cctgcagatg tctggcctga gagctgagga caccgctatc 660

tactactgca ccagaggctg gggacccttc gattattggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtgtcatctg agcccaaatc tagcgacaaa actcacactt gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtgtccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gtctctctcc ctgtctccgg gaaaa 1425

<210> 375
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 375
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 376
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 376
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val 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 Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 377
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 377
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 378
<211> 330
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 378
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 379
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 379
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 380
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 380
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val 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 Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 381
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 381
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
165 170 175

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 382
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 382
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val 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 Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 384
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 385
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 385
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 386
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 386
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 387
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 387
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 388
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

полінуклеотид

<400> 388
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 389
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 389
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 390
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 390
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 391
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 391
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 392
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 392
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catcttgctg 420

actcagtctc caggcatcct gtctgtgagt ccaggagaaa gagtcagttt ctcctgcagg 480

gccagacaga gcattggcac agccatacac tggtatcagc aaagaacaaa tggttctcca 540

aggcttctca taaagtatgc ttctgagtct atctctggga tcccttccag gtttagcggc 600

agtggatcag ggacagattt tactcttacc atcaacagtg tggagtctga agatattgca 660

gattattact gtcaacaaag tgggagctgg ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg 720

gaaataaaa 729

<210> 393
<211> 729
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

полінуклеотид

<400> 393
gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa aggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggcctttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctca 729

<210> 394
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 394
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 395
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 395
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 396
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 396
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 397
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 397
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 398
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 398
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 399
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 399
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 400
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 400
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 401
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 401
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 402
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 402
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catcttgctg 420

actcagtctc caggcatcct gtctgtgagt ccaggagaaa gagtcagttt ctcctgcagg 480

gccagacaga gcattggcac agccatacac tggtatcagc aaagaacaaa tggttctcca 540

aggcttctca taaagtatgc ttctgagtct atctctggga tcccttccag gtttagcggc 600

agtggatcag ggacagattt tactcttacc atcaacagtg tggagtctga agatattgca 660

gattattact gtcaacaaag tgggagctgg ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg 720

gaaataaaag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 403
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 403
gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa aggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggcctttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctcag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 404
<211> 252
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 404

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 405
<211> 252
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 405
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220

Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 406
<211> 250
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 406
Glu 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly
115 120 125

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp
130 135 140

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
180 185 190

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 407
<211> 250
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 407
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His 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 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 408
<211> 245
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 408
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr
130 135 140

Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr
145 150 155 160

Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 409

<211> 245
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 409
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp
145 150 155 160

Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
165 170 175

Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu Lys Leu
195 200 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp
210 215 220

Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 410
<211> 267
<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 410
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 411
<211> 267

<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 411
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 412

<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 412
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 413
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 413
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 414
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 414
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

260 265

<210> 415
<211> 267
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 415
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 416
<211> 271
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 416
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr
115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
165 170 175

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
180 185 190

Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
195 200 205

Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
210 215 220

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
225 230 235 240

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn
245 250 255

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265 270

<210> 417
<211> 271
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 417
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
100 105 110

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
145 150 155 160

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
165 170 175

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
195 200 205

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
210 215 220

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr

245 250 255

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 418
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 418
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Ser Cys Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
145 150 155 160

Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
165 170 175

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
180 185 190

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe
195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala
245 250 255

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 419
<211> 269
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 419
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile
35 40 45

Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys
50 55 60

Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser
100 105 110

Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
145 150 155 160

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
165 170 175

Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Val Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp
195 200 205

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr
225 230 235 240

Ser Cys Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
245 250 255

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 420
<211> 264
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 420
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln
85 90 95

Leu Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys
130 135 140

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr
145 150 155 160

Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala
165 170 175

Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser
210 215 220

Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu

225 230 235 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
260

<210> 421
<211> 264
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 421
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser
20 25 30

Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu
35 40 45

Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr
85 90 95

Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser
100 105 110

Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
145 150 155 160

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp
180 185 190

Ile Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
195 200 205

Lys Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser
210 215 220

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
225 230 235 240

Ala Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 422
<211> 268
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 422
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu
130 135 140

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
165 170 175

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
180 185 190

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
195 200 205

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
225 230 235 240

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
245 250 255

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
260 265

<210> 423
<211> 287
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 423
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser
35 40 45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Val Tyr Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val
85 90 95

Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Ser Asp His Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Gly Gly Ser Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala
145 150 155 160

Ala Gln Ser Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
180 185 190

Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
195 200 205

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

210 215 220

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
225 230 235 240

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
245 250 255

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp
260 265 270

Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
275 280 285

<210> 424
<211> 253
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 424
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 425
<211> 272
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 425
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser
35 40 45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val
85 90 95

Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
145 150 155 160

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
165 170 175

Ser His Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
180 185 190

Glu Trp Val Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
195 200 205

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr
245 250 255

Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 426
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 426
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 427
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

поліпептид

<400> 427

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 428
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 428
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 429
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 429
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 430
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

поліпептид

<400> 430
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 431
<211> 471
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 431
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 432
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 432
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 433
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

поліпептид

<400> 433
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220

Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 434
<211> 473
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 434
Glu 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly
115 120 125

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp
130 135 140

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
180 185 190

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305 310 315 320

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
325 330 335

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
340 345 350

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 435
<211> 473
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 435
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His 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 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305 310 315 320

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
325 330 335

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
340 345 350

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 436
<211> 468
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

поліпептид

<400> 436

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr
    130                 135                 140

Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr
145                 150                 155                 160

Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg
            180                 185                 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
        195                 200                 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
                245                 250                 255

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
            260                 265                 270

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
        275                 280                 285

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
    290                 295                 300
```

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
305 310 315 320

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
325 330 335

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
340 345 350

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
355 360 365

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
370 375 380

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
385 390 395 400

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
405 410 415

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
420 425 430

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
450 455 460

Leu Pro Pro Arg
465

<210> 437
<211> 468
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 437
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp
145 150 155 160

Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
165 170 175

Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu Lys Leu
195 200 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp
210 215 220

Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
260 265 270

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
275 280 285

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
290 295 300

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
305 310 315 320

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
325 330 335

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
340 345 350

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
355 360 365

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
370 375 380

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
385 390 395 400

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
405 410 415

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
420 425 430

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
450 455 460

Leu Pro Pro Arg
465

<210> 438
<211> 472
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 438
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
115 120 125

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Ser Val
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Ser
145 150 155 160

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser
180 185 190

Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly

195 200 205

Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 439
<211> 472
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

поліпептид

<400> 439

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 440
<211> 476
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 440
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser Thr
245 250 255

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
260 265 270

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
275 280 285

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
290 295 300

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
305 310 315 320

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 441
<211> 476
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 441
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145 150 155 160

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr
245 250 255

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
260 265 270

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
275 280 285

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
290 295 300

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
305 310 315 320

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 442
<211> 207
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 442
Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 443
<211> 104
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 443
Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
1 5 10 15

Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly
20 25 30

Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
35 40 45

Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
50 55 60

Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
65 70 75 80

Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val

85 90 95

Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp
100

<210> 444
<211> 106
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 444
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 445
<211> 212
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 445
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 446
<211> 636
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 446
agttatgagc tgactcaacc acccagtgtc agcgtatccc caggagaaac tgcctctata 60

acatgcagcg gagaccagtt gggagaaaat tacgcctcct ggtaccaaca gaagcctgga 120

caaagtcctg tcctcgttat ttatcaagat tctaaacgtc cctctgggat ccccgaacga 180

ttctccggct ctaactctgg gaataccgct accttgacaa taagtggtac acaggcactt 240

gatgaagctg attattactg ccaggcatgg gataacagca ttgtggtttt cgggggcggc 300

accaaactca cagttctcgg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 447
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 447
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 448
Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu
1 5

<210> 449
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 449
Pro Arg Gly Ser Lys Pro
1 5

<210> 450
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 450
gacatccaga tgacccagtc tccttccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 451
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 451
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcactctgg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 452
<211> 642
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 452
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 453
<211> 475
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 453
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val 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 Gly 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 Ser 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 Lys 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met 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

Ala Leu Val 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 Lys
465 470 475

<210> 454
<211> 240
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 454
Val Pro Leu Ile Glu Gly Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys
1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala His
20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His
35 40 45

Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu Phe
50 55 60

Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe Pro
65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro
100 105 110

Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln Glu
115 120 125

Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu
130 135 140

Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu His
145 150 155 160

Tyr Ser Glu Lys Val Thr Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr
165 170 175

Gly Gly Lys Asp Thr Cys Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys
180 185 190

Asn Gly Val Leu Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala
195 200 205

Leu Pro Glu Lys Pro Ala Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys
210 215 220

Trp Ile Lys Asp Thr Ile Ala Ala Asn Pro His His His His His His
225 230 235 240

<210> 455
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 455
Gly Phe Thr Phe Ser His
1 5

<210> 456
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 456
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala
1 5 10 15

Leu

<210> 457
<211> 13
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 457
Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
1 5 10

<210> 458
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 458
Phe Thr Phe Ser Tyr
1 5

<210> 459
<211> 8
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 459
Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 460
<211> 4
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 460
Asp Asn Ser Asp
1

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 461
Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 462
<211> 4
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 462
Gly Phe Thr Phe
1

<210> 463
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 463
Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu
1 5

<210> 464
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 464
Val Thr Pro Asn Phe
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 465
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly
1 5

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 466
Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr
1 5

<210> 467
<211> 244
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 467
Val Pro Leu Ile Glu Gly Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys
1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala His
20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His
35 40 45

Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu Phe
50 55 60

Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe Pro
65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro
100 105 110

Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln Glu
115 120 125

Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu
130 135 140

Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu His
145 150 155 160

Leu Leu Ser Asn Asp Met Cys Ala Arg Ala Tyr Ser Glu Lys Val Thr
165 170 175

Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr Gly Gly Lys Asp Thr Cys
180 185 190

Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln Gly
195 200 205

Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Lys Pro Ala
210 215 220

Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr Ile
225 230 235 240

Ala Ala Asn Pro

<210> 468
<211> 451
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 468
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Phe Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 469
<211> 214
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 469
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 470
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 470
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 471
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 471
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaagcag caggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtga gcgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacgtgtac cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttcg ccctcgtgag caagctcacc gtggacaagt ctagatggca gaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Виділене антитіло до hK2/CD3, яке містить перший домен, що зв'язує hK2, і другий домен, що зв'язує CD3, де
a) перший домен, що зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175, відповідно, і другий домен, що зв'язує CD3, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261, відповідно; та/або
b) перший домен, що зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, що зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331; та/або
c) виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

2. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить лізин на C-кінці HC1 і HC2; і де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1, що є щонайменше на 80 % ідентичним до HC1 із SEQ ID NO: 361, і HC2, що є щонайменше на 80 % ідентичним до HC2 із SEQ ID NO: 362.

3. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де перший домен, що зв'язує hK2, та/або другий домен, що зв'язує CD3, містять scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab або $F(ab')_2$.

4. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 3, де перший домен, що зв'язує hK2, містить Fab, і другий домен, що зв'язує CD3, містить scFv.

5. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 4, де scFv містить, від N- до C-кінця, VH, перший лінкер (L1) і VL (VH-L1-VL) або VL, L1 і VH (VL-L1-VH).

6. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 5, де L1 містить:
a) приблизно 5-50 амінокислот;
b) приблизно 5-40 амінокислот;
c) приблизно 10-30 амінокислот; або
d) приблизно 10-20 амінокислот.

7. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 6, де L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 або 108.

8. Фармацевтична композиція, яка містить виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

9. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1 для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта раку, при якому експресується hK2.

10. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 9, де рак, при якому експресується hK2, являє собою рак передміхурової залози.

11. Виділене антитіло до hK2/CD3, яке містить перший домен, що зв'язує hK2, і другий домен, що зв'язує CD3, де
a) перший домен, що зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175, відповідно, і другий домен, що зв'язує CD3, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261, відповідно; та/або
b) перший домен, що зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, що зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331; та/або
c) виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

12. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 11, де перший домен, що зв'язує hK2, та/або другий домен, що зв'язує CD3, містять scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab або $F(ab')_2$.

13. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 12, де перший домен, що зв'язує hK2, містить Fab і другий домен, що зв'язує CD3, містить scFv.

14. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 13, де scFv містить, від N- до C-кінця, VH, перший лінкер (L1) і VL (VH-L1-VL) або VL, L1 і VH (VL-L1-VH).

15. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 14, де L1 містить:
a) приблизно 5-50 амінокислот;
b) приблизно 5-40 амінокислот;
c) приблизно 10-30 амінокислот; або
d) приблизно 10-20 амінокислот.

16. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 15, де L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 або 108.

17. Фармацевтична композиція, яка містить виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 11 і фармацевтично прийнятний носій.

18. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 11 для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта раку, при якому експресується hK2.

19. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 18, де рак, при якому експресується hK2, являє собою рак передміхурової залози.

20. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить лізин на C-кінці HC1 і HC2; і де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1, що є щонайменше на 95 % ідентичним до HC1 із SEQ ID NO: 361, і HC2, що є щонайменше на 95 % ідентичним до HC2 із SEQ ID NO: 362.

21. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить лізин на C-кінці HC1 і HC2, і де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1, що є щонайменше на 99 % ідентичним до HC1 із SEQ ID NO: 361, і HC2, що є щонайменше на 99 % ідентичним до HC2 із SEQ ID NO: 362.

22. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де перший домен, що зв'язує hK2, містить VH, що є щонайменше на 95 % ідентичним до VH із SEQ ID NO: 162, і VL, що є щонайменше на 95 % ідентичним до VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, що зв'язує CD3, містить scFv, що є щонайменше на 95 % ідентичним до scFv із SEQ ID NO: 331.

23. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де перший домен, що зв'язує hK2, містить VH, що є щонайменше на 99 % ідентичним до VH із SEQ ID NO: 162, і VL, що є щонайменше на 99 % ідентичним до VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, що зв'язує CD3, містить scFv, що є щонайменше на 99 % ідентичним до scFv із SEQ ID NO: 331.

24. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1, що є щонайменше на 95 % ідентичним до HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1, що є щонайменше на 95 % ідентичним до LC1 із SEQ ID NO: 221, і HC2, що є щонайменше на 95 % ідентичним до HC2 із SEQ ID NO: 360.

25. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1, що є щонайменше на 99 % ідентичним до HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1, що є щонайменше на 99 % ідентичним до LC1 із SEQ ID NO: 221, і HC2, що є щонайменше на 99 % ідентичним до HC2 із SEQ ID NO: 360.

26. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 1, де:
перший домен, що зв’язує hK2, кон’югований з першою константною ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, та
другий домен, що зв'язує CD3, кон'югований з другою константною ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом другої константної ділянки важкого ланцюга Ig.

27. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 26, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig являють собою ізотип IgG1.

28. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 27, де антитіло містить наступні амінокислотні мутації:
L234A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W - в першій константній ділянці важкого ланцюга Ig або фрагменті першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, та
L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V - в другій константній ділянці важкого ланцюга Ig або фрагменті другої константної ділянки важкого ланцюга Ig,
де нумерація амінокислотних мутацій відповідає індексу EU.

29. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 26, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 378.

30. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 26, де друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 109.

31. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 26, де:
перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 378 і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 109.

32. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 26, де:
перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 95 % ідентичною до SEQ ID NO: 378, і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 95 % ідентичною до SEQ ID NO: 109.

33. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 26, де:
перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 99 % ідентичною до SEQ ID NO: 378, і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 99 % ідентичною до SEQ ID NO: 109.

34. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 31, де:
перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig, та
перша константна ділянка легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 309.

35. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 32, де:
перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig, та
перша константна ділянка легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 95 % ідентичною до SEQ ID NO: 309.

36. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 33, де:
перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig, та
перша константна ділянка легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 99 % ідентичною до SEQ ID NO: 309.

37. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 11, де:
перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, та
другий домен, що зв'язує CD3, кон'югований з другою константною ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом другої константної ділянки важкого ланцюга Ig.

38. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 37, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig являють собою ізотип IgG1.

39. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 38, де антитіло містить наступні амінокислотні мутації:
L234A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W - в першій константній ділянці важкого ланцюга Ig або фрагменті першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, та
L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V - в другій константній ділянці важкого ланцюга Ig або фрагменті другої константної ділянки важкого ланцюга Ig,
де нумерація амінокислотних мутацій відповідає індексу EU.

40. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 37, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 378.

41. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 37, де друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 109.

42. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 37, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 378 і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 109.

43. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 37, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 95 % ідентичною до SEQ ID NO: 378, і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 95 % ідентичною до SEQ ID NO: 109.

44. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 37, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 99 % ідентичною до SEQ ID NO: 378, і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 99 % ідентичною до SEQ ID NO: 109.

45. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 42, де перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig, та
перша константна ділянка легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 309.

46. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 43, де перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig, та перша константна ділянка легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 95 % ідентичною до SEQ ID NO: 309.

47. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 44, де перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig, та
перша константна ділянка легкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагмент першої константної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну Ig містить амінокислотну послідовність, що є щонайменше на 99 % ідентичною до SEQ ID NO: 309.

48. Виділене антитіло до hK2/CD3, яке містить перший домен, що зв'язує hK2, і другий домен, що зв'язує CD3, де перший домен, що зв'язує hK2, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174 і 175, відповідно, і другий домен, що зв'язує CD3, містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 255, 256, 257, 258, 259 і 261, відповідно.

49. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 48, де перший домен, що зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, що зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

50. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 48, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

51. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 48, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

52. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 48, де перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, та
другий домен, що зв'язує CD3, кон'югований з другою константною ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом другої константної ділянки важкого ланцюга Ig.

53. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 52, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig являють собою ізотип IgG1.

54. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 53, де антитіло містить наступні амінокислотні мутації:
L234A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W - в першій константній ділянці важкого ланцюга Ig або фрагменті першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, та

L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V - в другій константній ділянці важкого ланцюга Ig або фрагменті другої константної ділянки важкого ланцюга Ig, де нумерація амінокислотних мутацій відповідає індексу EU.

55. Фармацевтична композиція, яка містить виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 48 і фармацевтично прийнятний носій.

56. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 48 для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта раку, при якому експресується hK2.

57. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 56, де рак, при якому експресується hK2, являє собою рак передміхурової залози.

58. Виділене антитіло до hK2/CD3, яке містить перший домен, що зв'язує hK2, і другий домен, що зв'язує CD3, де перший домен, що зв'язує hK2, містить VH із SEQ ID NO: 162 і VL із SEQ ID NO: 163, і другий домен, що зв'язує CD3, містить scFv із SEQ ID NO: 331.

59. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 58, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

60. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 58, де виділене антитіло до hK2/CD3 містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

61. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 58, де:
перший домен, що зв'язує hK2, кон'югований з першою константною ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, та
другий домен, що зв'язує CD3, кон'югований з другою константною ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну Ig або фрагментом другої константної ділянки важкого ланцюга Ig.

62. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 61, де перша константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент першої константної ділянки важкого ланцюга Ig і друга константна ділянка важкого ланцюга Ig або фрагмент другої константної ділянки важкого ланцюга Ig являють собою ізотип IgG1.

63. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 62, де антитіло містить наступні амінокислотні мутації:
L234A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W - в першій константній ділянці важкого ланцюга Ig або фрагменті першої константної ділянки важкого ланцюга Ig, та
L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V - в другій константній ділянці важкого ланцюга Ig або фрагменті другої константної ділянки важкого ланцюга Ig,
де нумерація амінокислотних мутацій відповідає індексу EU.

64. Фармацевтична композиція, яка містить виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 58 і фармацевтично прийнятний носій.

65. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 58 для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта раку, при якому експресується hK2.

66. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 65, де рак, при якому експресується hK2, являє собою рак передміхурової залози.

67. Виділене антитіло до hK2/CD3, яке містить HC1 із SEQ ID NO: 354, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 360.

68. Фармацевтична композиція, яка містить виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 67 і фармацевтично прийнятний носій.

69. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 67 для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта раку, при якому експресується hK2.

70. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 69, де рак, при якому експресується hK2, являє собою рак передміхурової залози.

71. Виділене антитіло до hK2/CD3, яке містить HC1 із SEQ ID NO: 361, LC1 із SEQ ID NO: 221 і HC2 із SEQ ID NO: 362.

72. Фармацевтична композиція, яка містить виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 71 і фармацевтично прийнятний носій.

73. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 71 для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта раку, при якому експресується hK2.

74. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 73, де рак, при якому експресується hK2, являє собою рак передміхурової залози.

75. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 9, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

76. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 10, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний

агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

77. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 10, де рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози, або будь-яку їхню комбінацію.

78. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 77, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

79. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 18, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

80. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 19, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

81. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 19, де рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози, або будь-яку їхню комбінацію.

82. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 81, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

83. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 56, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

84. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 57, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

85. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 57, де рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози, або будь-яку їхню комбінацію.

86. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 85, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

87. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 65, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

88. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 66, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

89. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 66, де рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози, або будь-яку їхню комбінацію.

90. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 89, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

91. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 69, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

92. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 70, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний

агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

93. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 70, де рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози, або будь-яку їхню комбінацію.

94. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 93, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

95. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 73, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

96. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 74, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

97. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 74, де рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози, або будь-яку їхню комбінацію.

98. Виділене антитіло до hK2/CD3 за п. 97, де антитіло вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, і де щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

99. Імунокон'югат, який містить виділене антитіло до hK2/CD3 за будь-яким з пп. 1-7, 11-16, 20-54, 58-63, 67 або 71, кон'юговане з терапевтичним агентом або агентом для візуалізації.

100. Полінуклеотид, який:

a) кодує виділене антитіло до hK2/CD3 за будь-яким з пп. 1-7, 11-16, 20-54, 58-63, 67 або 71; та/або

b) містить полінуклеотидну послідовність із SEQ ID NO: 233, 243, 303, 367, 370, 373 і 374.

101. Полінуклеотид, який:

a) кодує виділене антитіло до hK2/CD3, що є щонайменше на 95, щонайменше 99 або 100 % ідентичним до виділеного антитіла до hK2/CD3 за будь-яким з пп. 1-7, 11-16, 20-54, 58-63, 67 або 71; та/або

b) містить полінуклеотидну послідовність, що є щонайменше на 95, щонайменше 99 або 100 % ідентичною до полінуклеотидної послідовності із SEQ ID NO: 233, 243, 303, 367, 370, 373 і 374.

102. Вектор, який містить полінуклеотид за п. 100 або 101.

103. Клітина-хазяїн, яка містить вектор за п. 102.

104. Спосіб одержання виділеного антитіла до hK2/CD3 за будь-яким з пп. 1-7, 11-16, 20-54, 58-63, 67 або 71, який включає культивування клітини-хазяїна за п. 103 в умовах, при яких виділене антитіло до hK2/CD3 експресується, і виділення виділеного антитіла до hK2/CD3, що продукується клітиною-хазяїном.

105. Імунокон'югат за п. 99 для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта раку, при якому експресується hK2.

106. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 8, 17, 55 64, 68 або 72 для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта раку, при якому експресується hK2.

107. Імунокон'югат за п. 105, де рак, при якому експресується hK2, являє собою рак передміхурової залози.

108. Імунокон'югат за п. 107, де рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози, або будь-яку їхню комбінацію.

109. Імунокон'югат за п. 105, де імунокон'югат вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом.

110. Імунокон'югат за п. 109, де додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

111. Імунокон'югат за п. 107, де імунокон'югат вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом.

112. Імунокон'югат за п. 111, де додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

113. Фармацевтична композиція за п. 106, де рак, при якому експресується hK2, являє собою рак передміхурової залози.

114. Фармацевтична композиція за п. 113, де рак передміхурової залози являє собою рецидивний, рефрактерний, злоякісний або резистентний до кастрації рак передміхурової залози, або будь-яку їхню комбінацію.

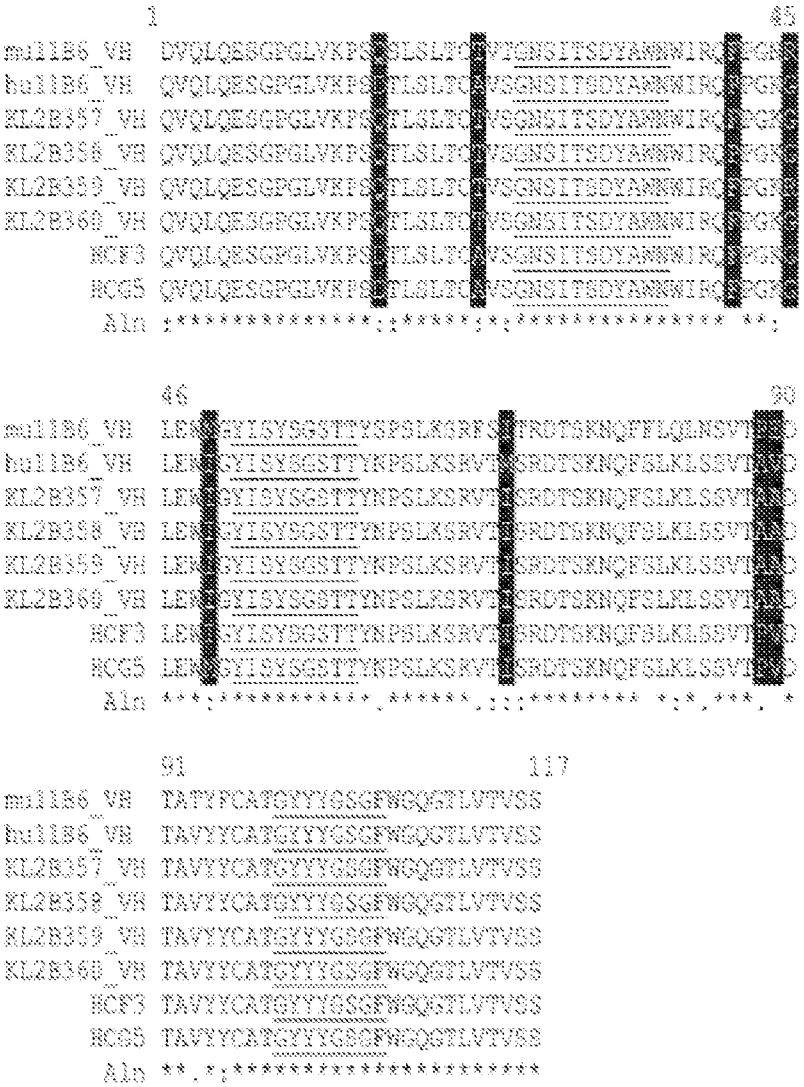
115. Фармацевтична композиція за п. 106, де фармацевтичну композицію вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом.

116. Фармацевтична композиція за п. 115, де додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

117. Фармацевтична композиція за п. 113, де фармацевтичну композицію вводять у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом.

118. Фармацевтична композиція за п. 117, де додатковий терапевтичний агент являє собою хірургічне втручання, хіміотерапію, андрогенну деприваційну терапію або опромінення, або будь-яку їхню комбінацію.

119. Набір, що містить виділене антитіло до hK2/CD3 за будь-яким з пп. 1-7, 11-16, 20-54, 58-63, 67 або 71, імунокон'югат за п. 99 або фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 8, 17, 55-64, 68 або 72.

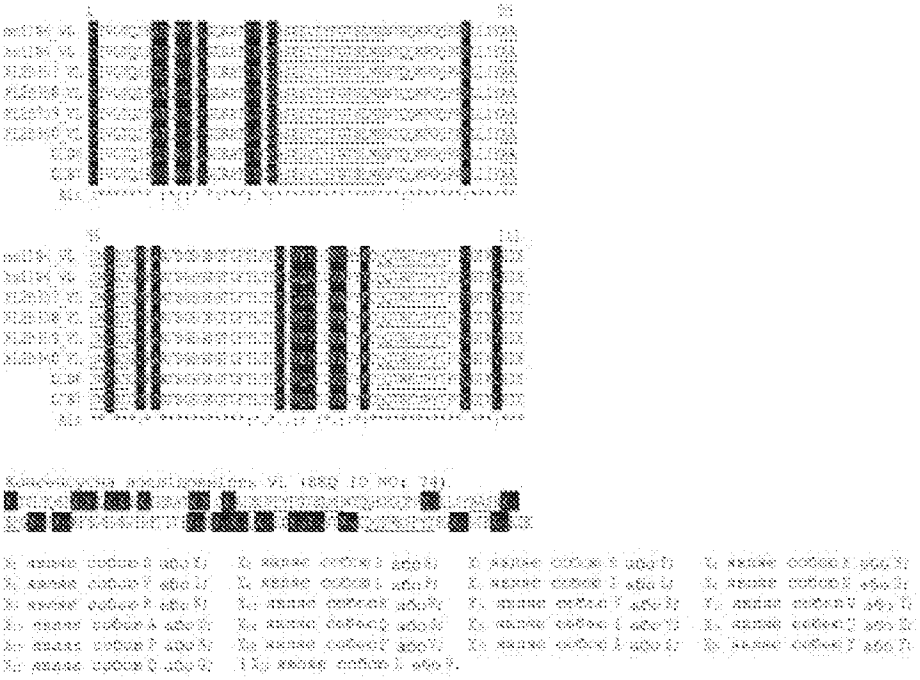


Консенсусна послідовність VH (SEQ ID NO: 75)

QVQLQSSGPGLVKPSXTLSLTCXVSGNSITSDYAWNWIRXPGXXLEWXGYISYSGSTT
YNPSLKSRVTXSRDTSKNQFSLKLSSVTXADTAVYYCARGYYGSGFWGQGTLVTVSS

X_1 являє собою D або Q; X_2 являє собою I або M;
X_3 являє собою A або T; X_4 являє собою I або M;
X_5 являє собою P або F; X_6 являє собою A або P; або
X_7 являє собою G або R; X_8 являє собою V або A.

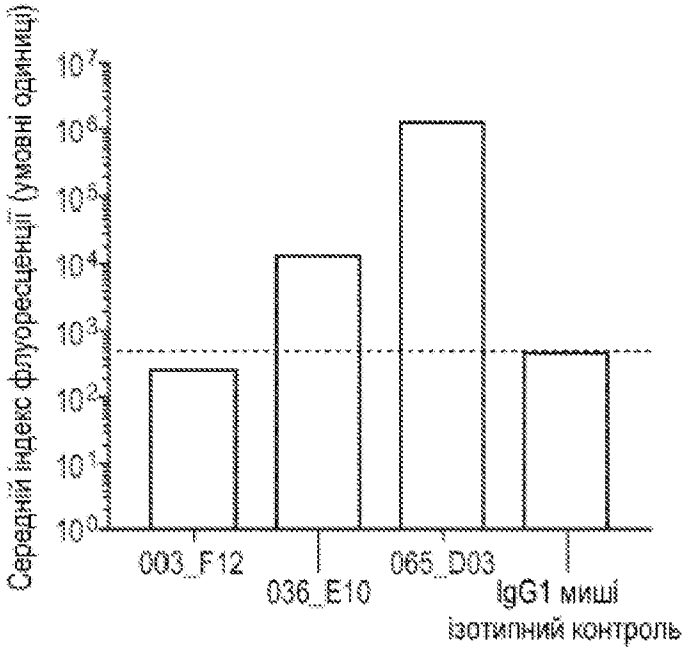
Фіг. 1



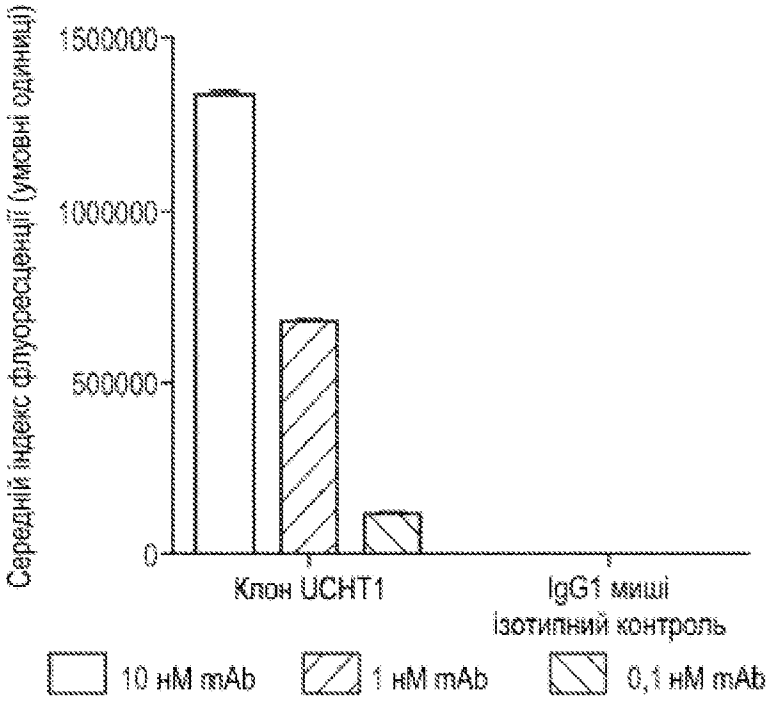
Фіг. 2



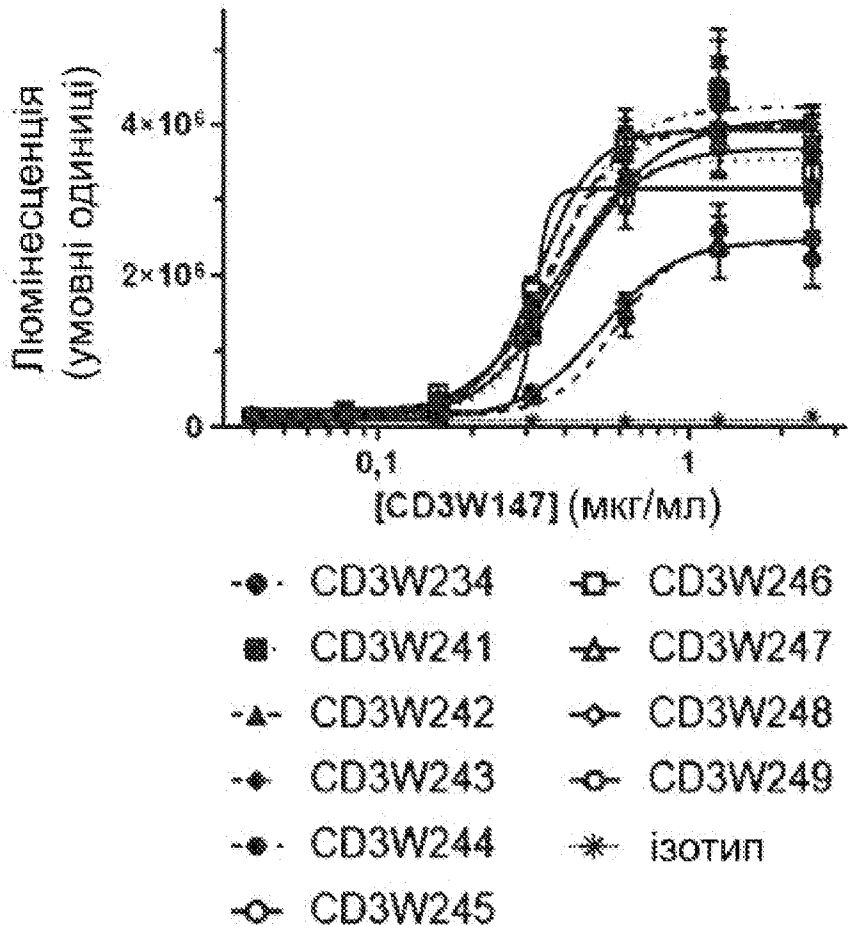
Фіг. 3


Середній індекс флуоресценції (умовні одиниці)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
003_F12
036_E10
065_D03
IgG1 миші
ізотипний контроль

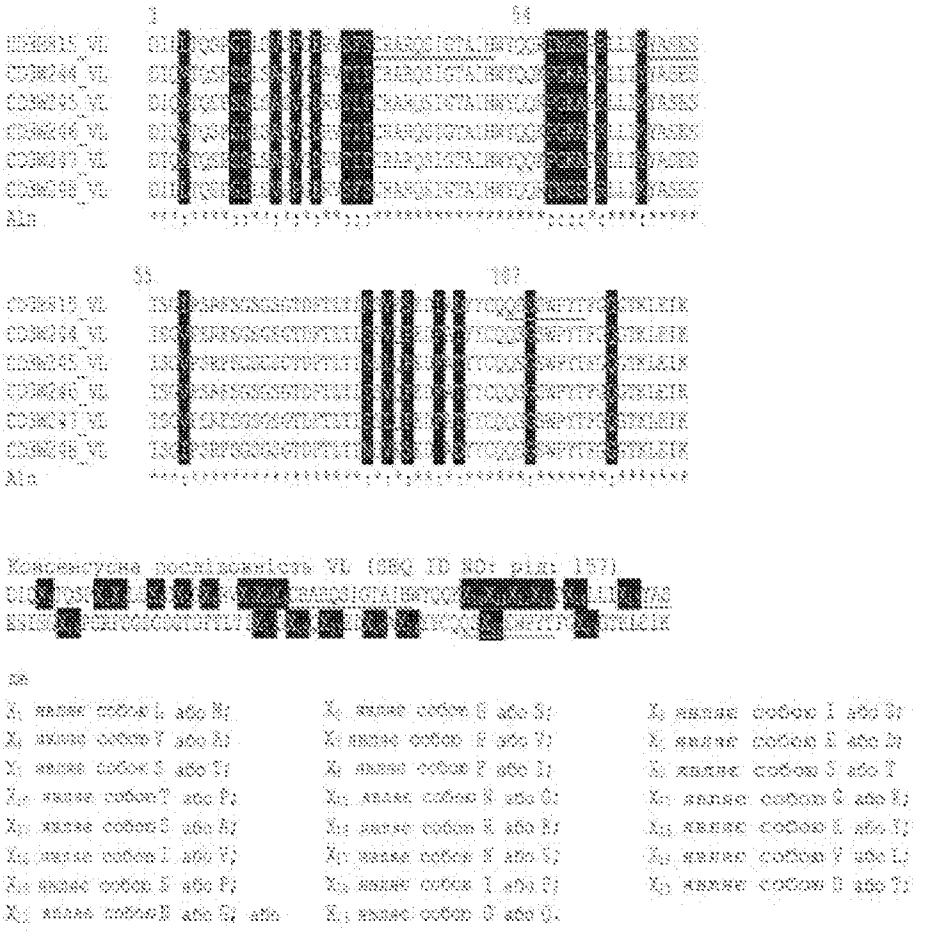
Фіг. 4A


Середній індекс флуоресценції (умовні одиниці)
1500000
1000000
500000
0
Клон UCHT1
IgG1 миші
ізотипний контроль
10 нМ mAb
1 нМ mAb
0,1 нМ mAb

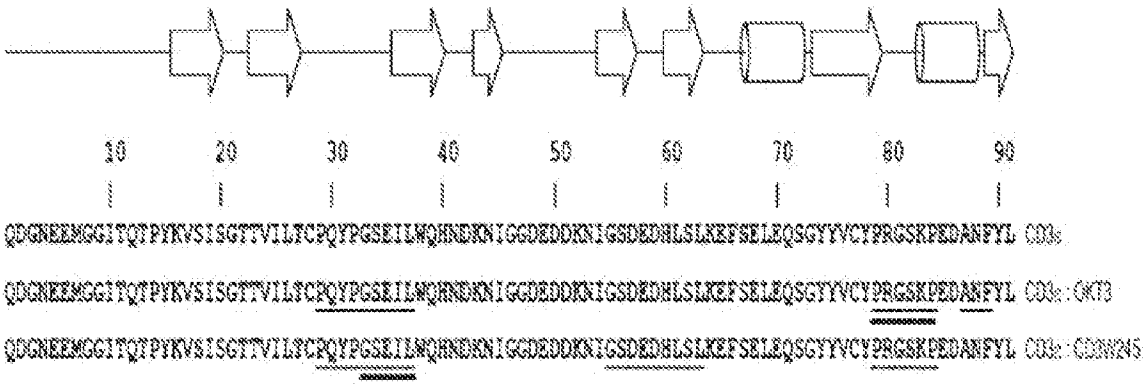
Фіг. 4B


Люмінесценція
(умовні одиниці)
4×10⁶
2×10⁶
0
0,1
1
[CD3W147] (мкг/мл)
CD3W234
CD3W241
CD3W242
CD3W243
CD3W244
CD3W245
CD3W246
CD3W247
CD3W248
CD3W249
ізотип

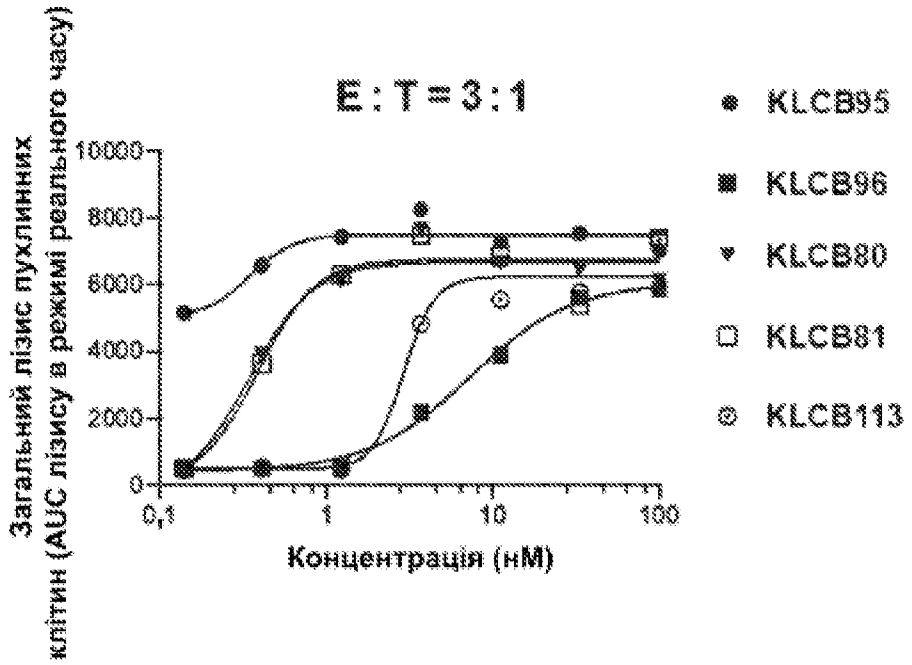
Фіг. 5



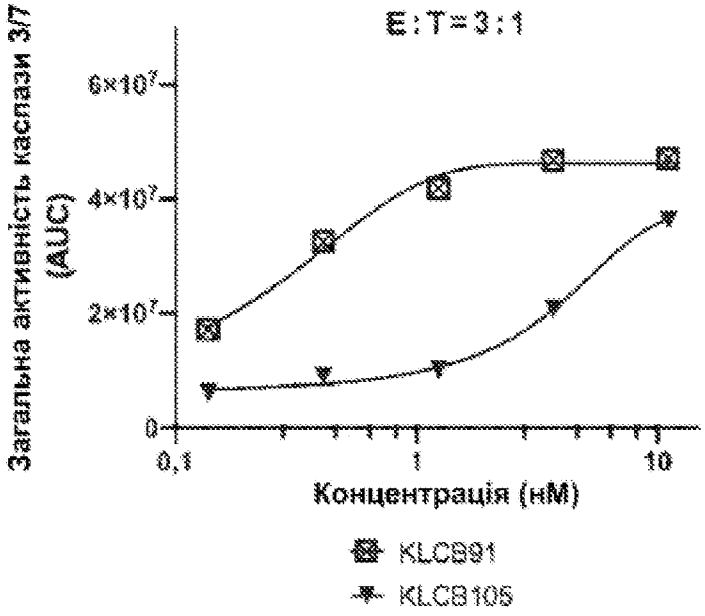
Фіг. 6


10
20
30
40
50
60
70
80
90
QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYL CD3ε
QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYL CD3ε: OKT3
QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYL CD3ε: CDR245

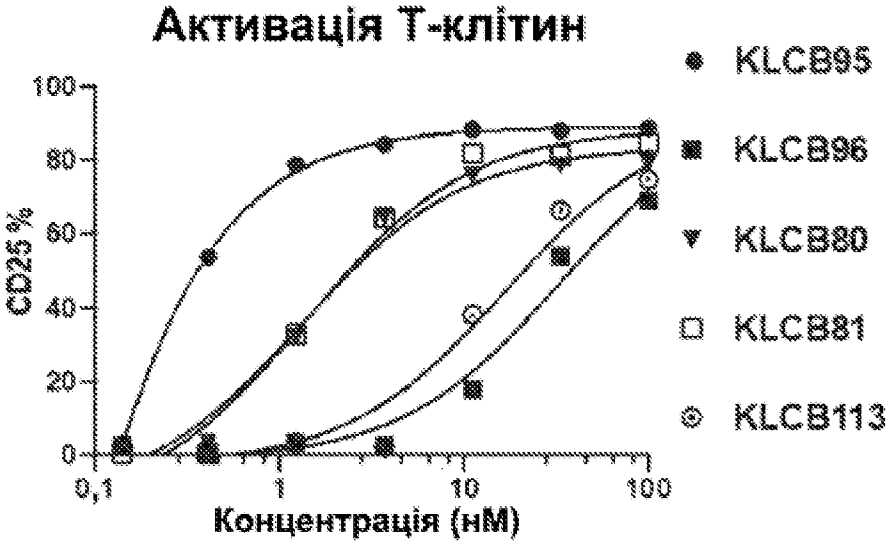
Фіг. 7


E:T=3:1
Загальний лізис пухлинних клітин (AUC лізису в режимі реального часу)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0,1
1
10
100
Концентрація (нМ)
KLCB95
KLCB96
KLCB80
KLCB81
KLCB113

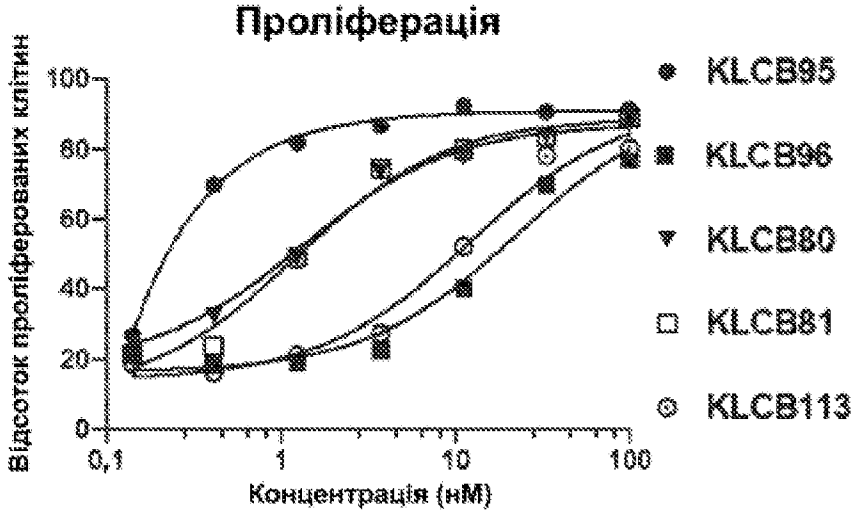
Фіг. 8A


E:T=3:1
Загальна активність каспази 3/7 (AUC)
6×10⁷
4×10⁷
2×10⁷
0
0,1
1
10
Концентрація (нМ)
KLCB91
KLCB105

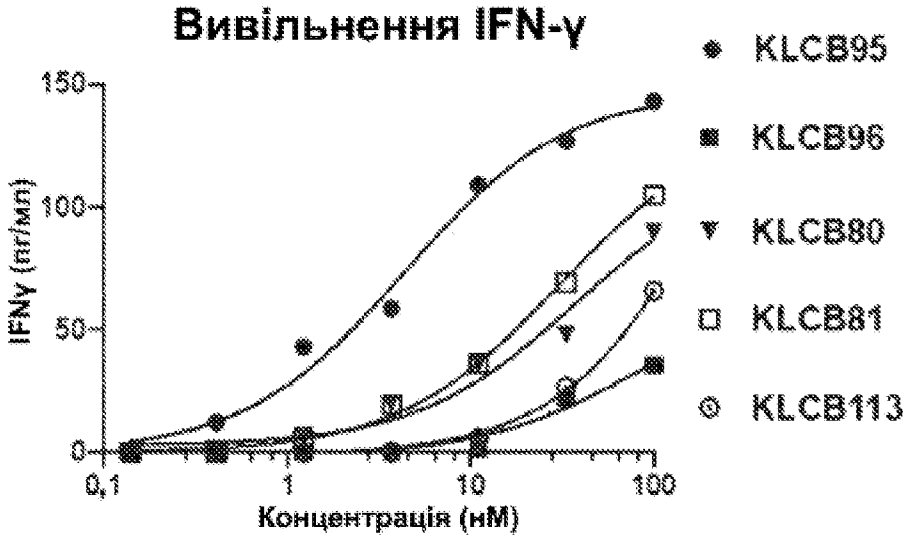
Фіг. 8B


Активація Т-клітин
CD25 %
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
Концентрація (нМ)
KLCB95
KLCB96
KLCB80
KLCB81
KLCB113

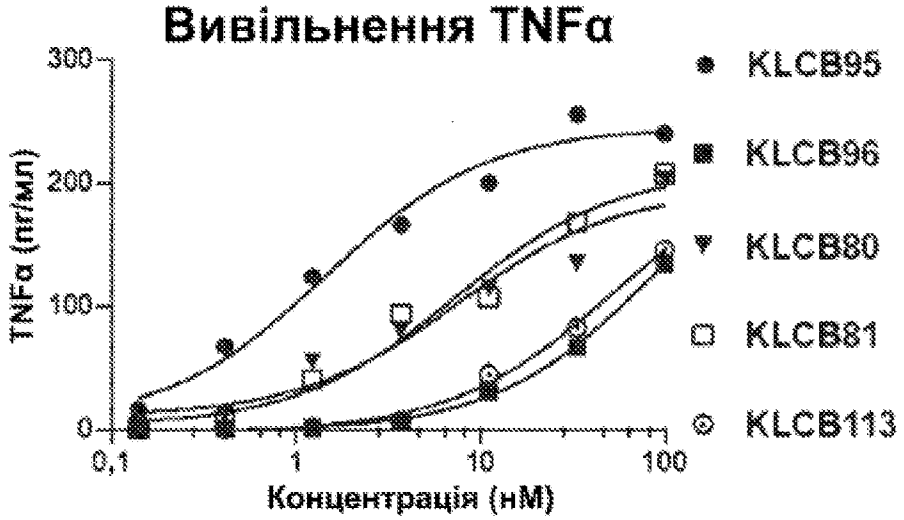
Фіг. 9A


Проліферація
Відсоток проліферованих клітин
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
Концентрація (нМ)
KLCB95
KLCB96
KLCB80
KLCB81
KLCB113

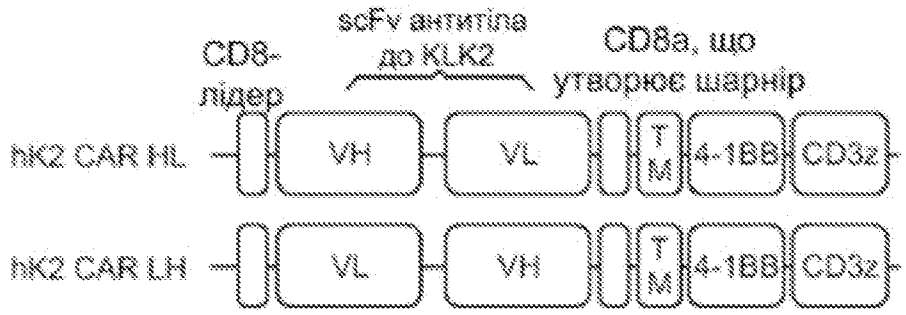
Фіг. 9B



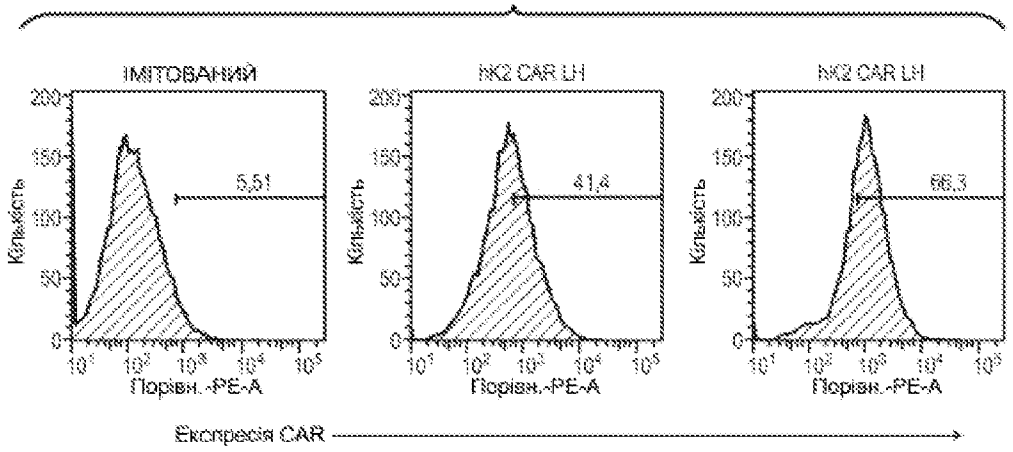
Фіг. 10A



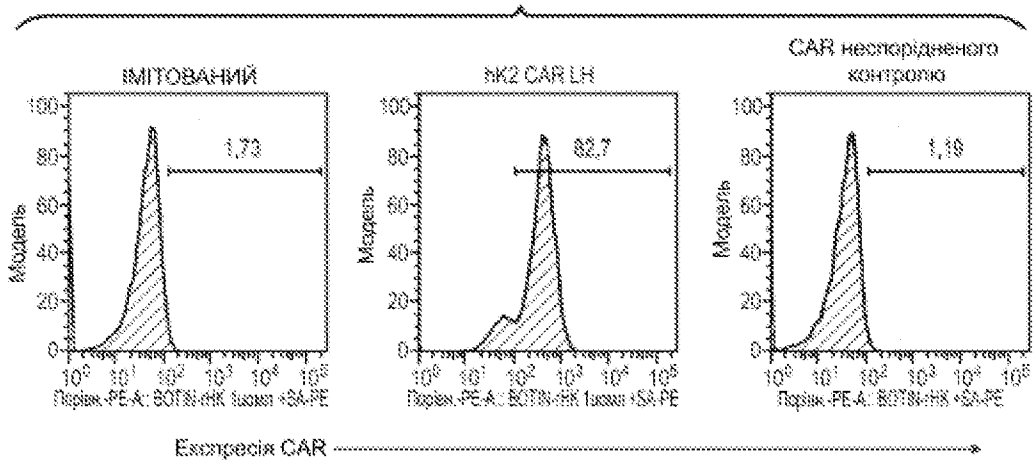
Фіг. 10B



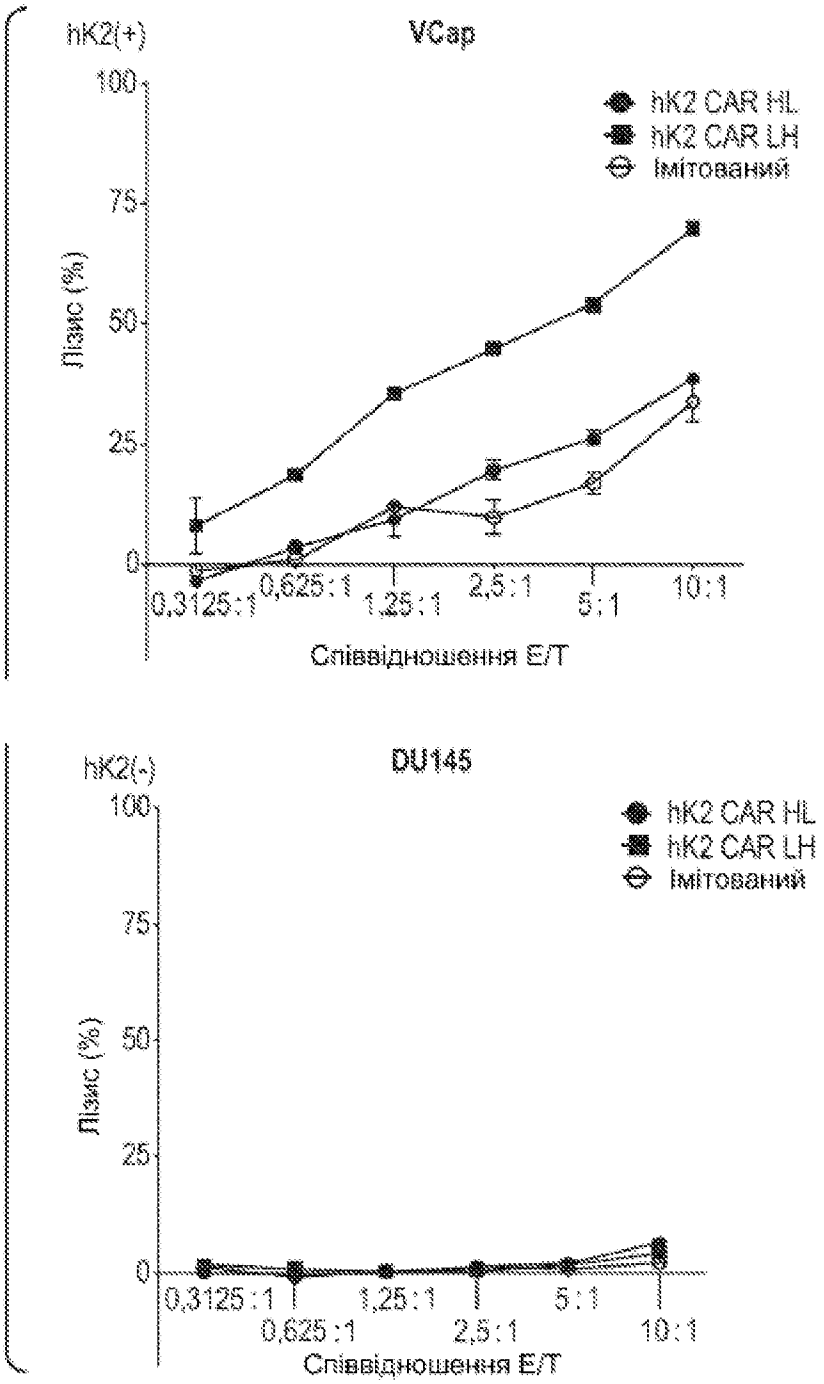
Фіг. 11



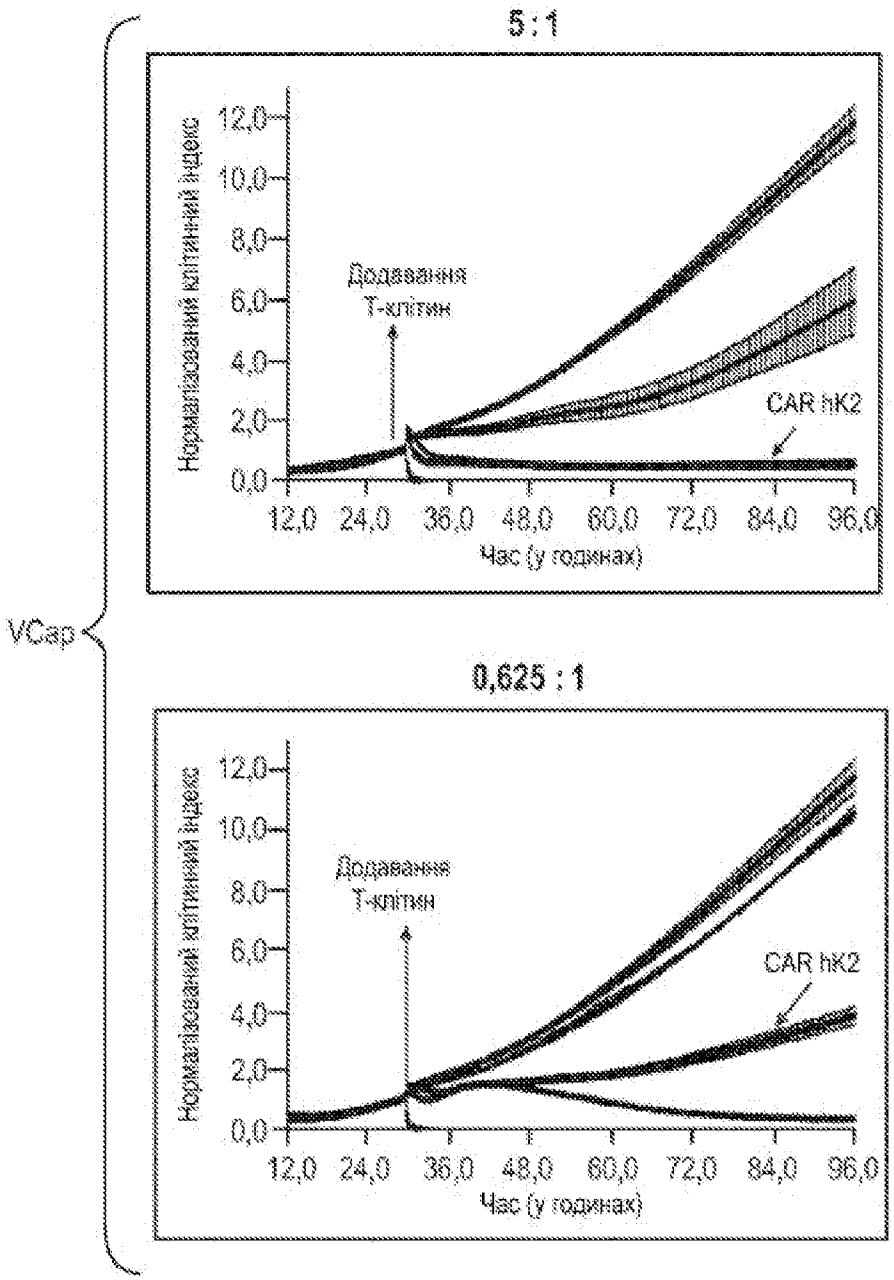
Фіг. 12A



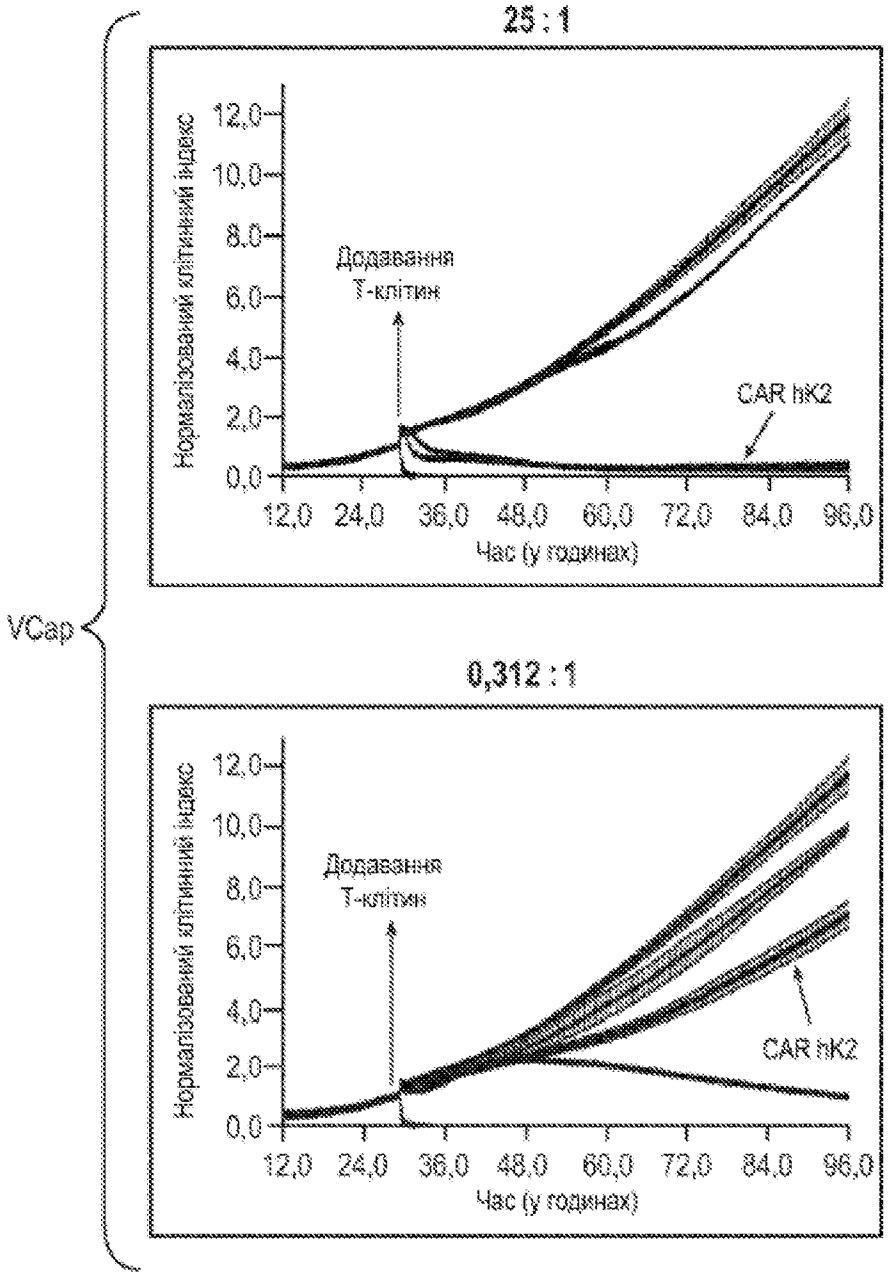
Фіг. 12B


hK2(+)
VCap
100
75
50
25
0
Лізис (%)
hK2 CAR HL
hK2 CAR LH
Імітований
0,3125:1
0,625:1
1,25:1
2,5:1
5:1
10:1
Співвідношення E/T
hK2(-)
DU145
100
75
50
25
0
Лізис (%)
hK2 CAR HL
hK2 CAR LH
Імітований
0,3125:1
0,625:1
1,25:1
2,5:1
5:1
10:1
Співвідношення E/T

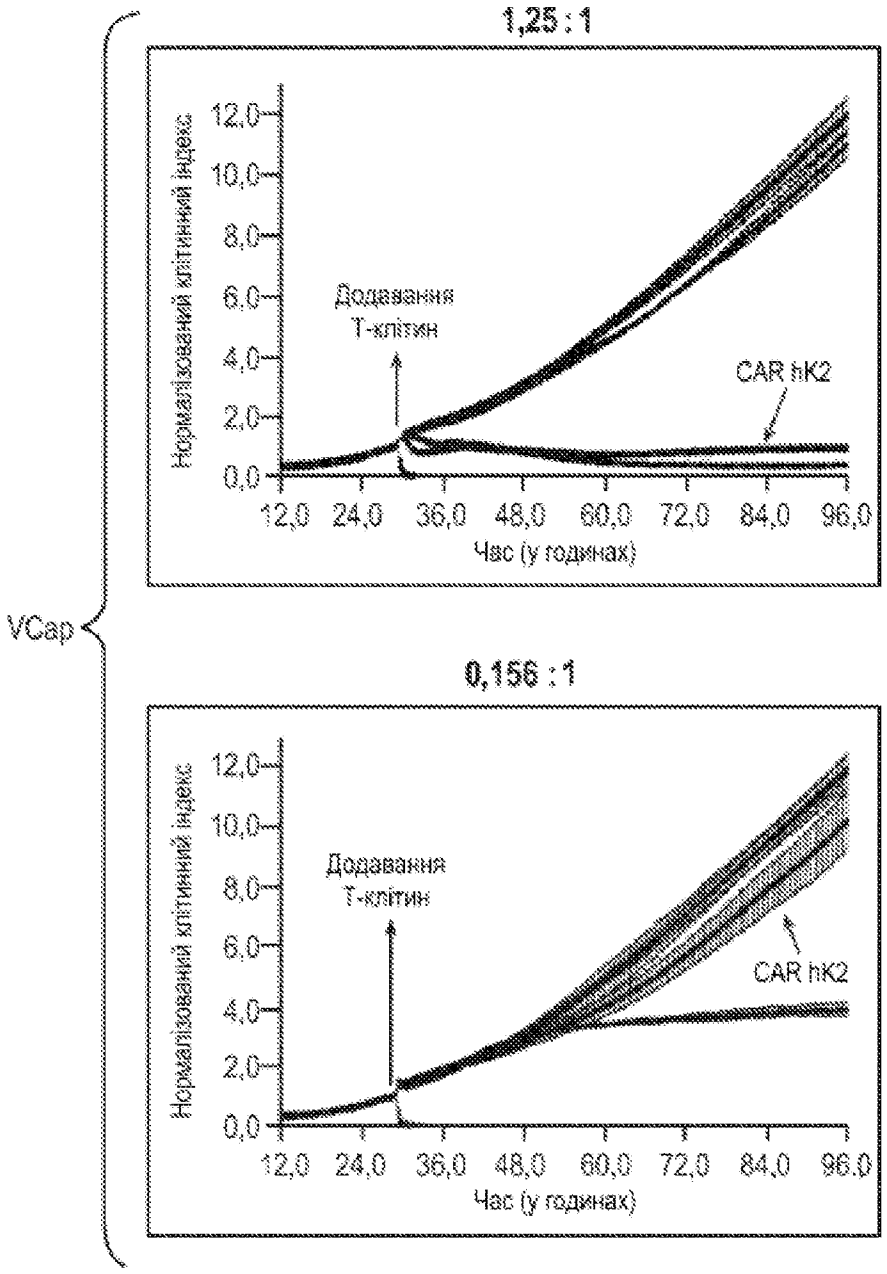
Фіг. 13


5 : 1
Нормалізований клітинний індекс
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
Додавання
Т-клітин
CAR hK2
12,0 24,0 36,0 48,0 60,0 72,0 84,0 96,0
Час (у годинах)
VCap
0,625 : 1
Нормалізований клітинний індекс
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
Додавання
Т-клітин
CAR hK2
12,0 24,0 36,0 48,0 60,0 72,0 84,0 96,0
Час (у годинах)

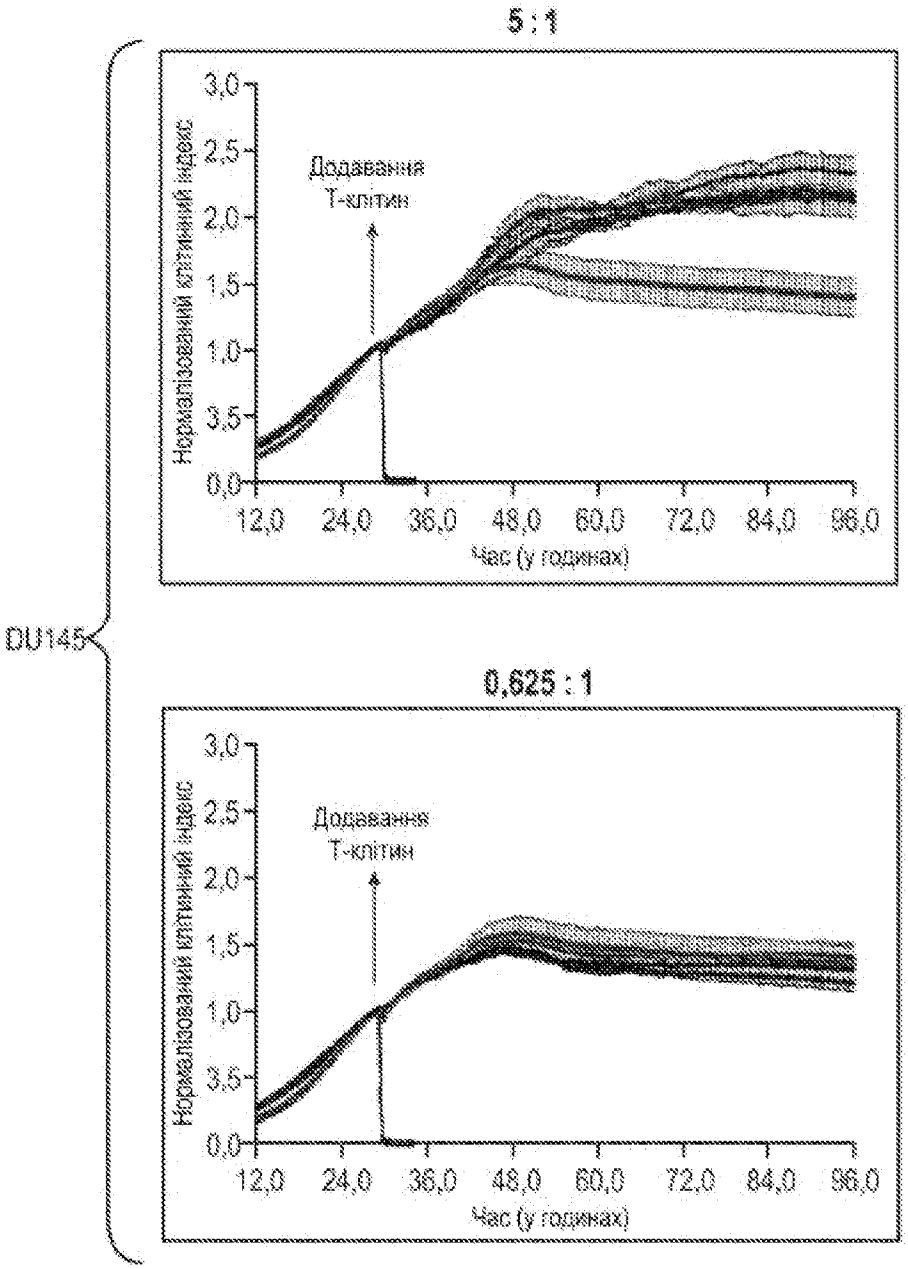
Фіг. 14



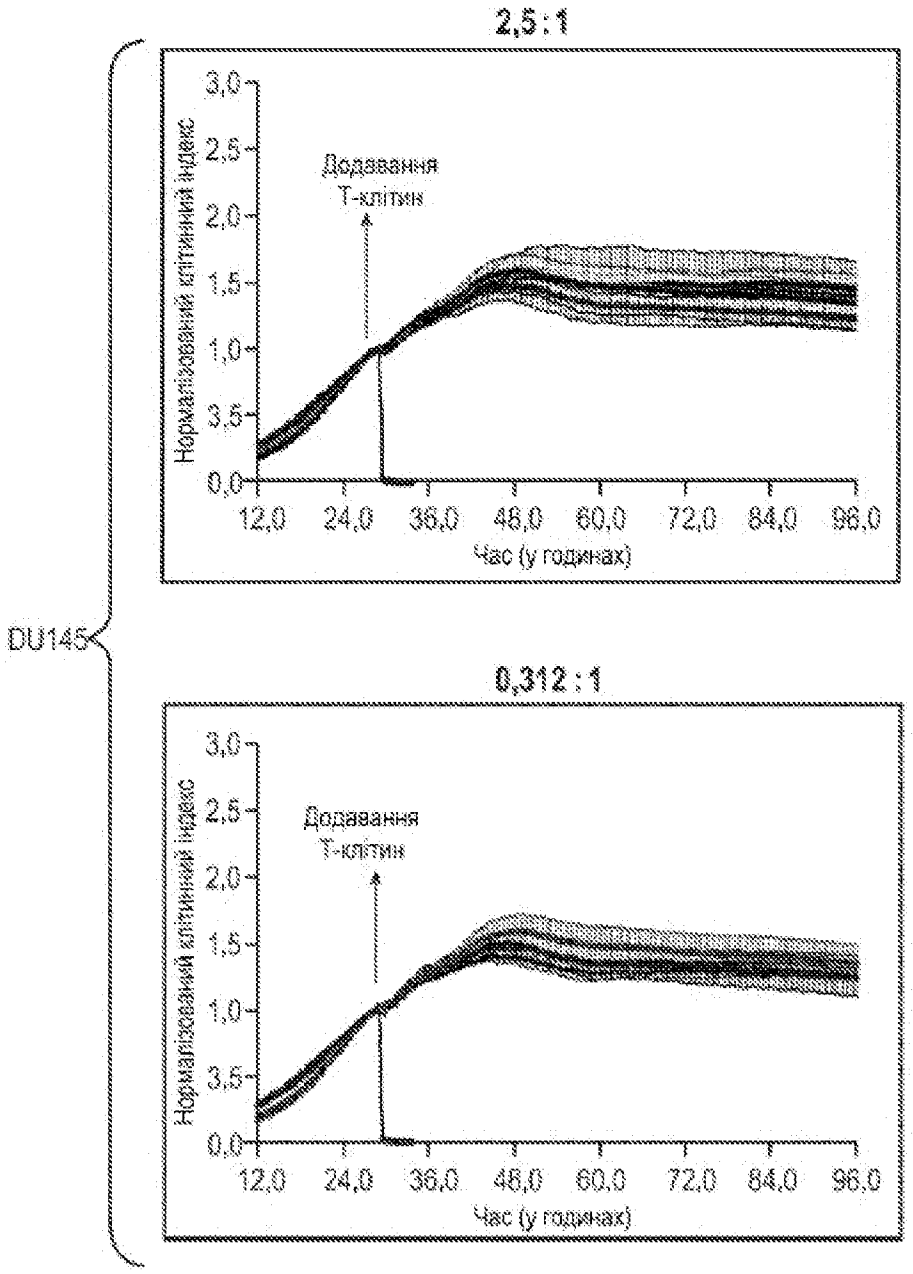
Фіг. 14 (продовження)



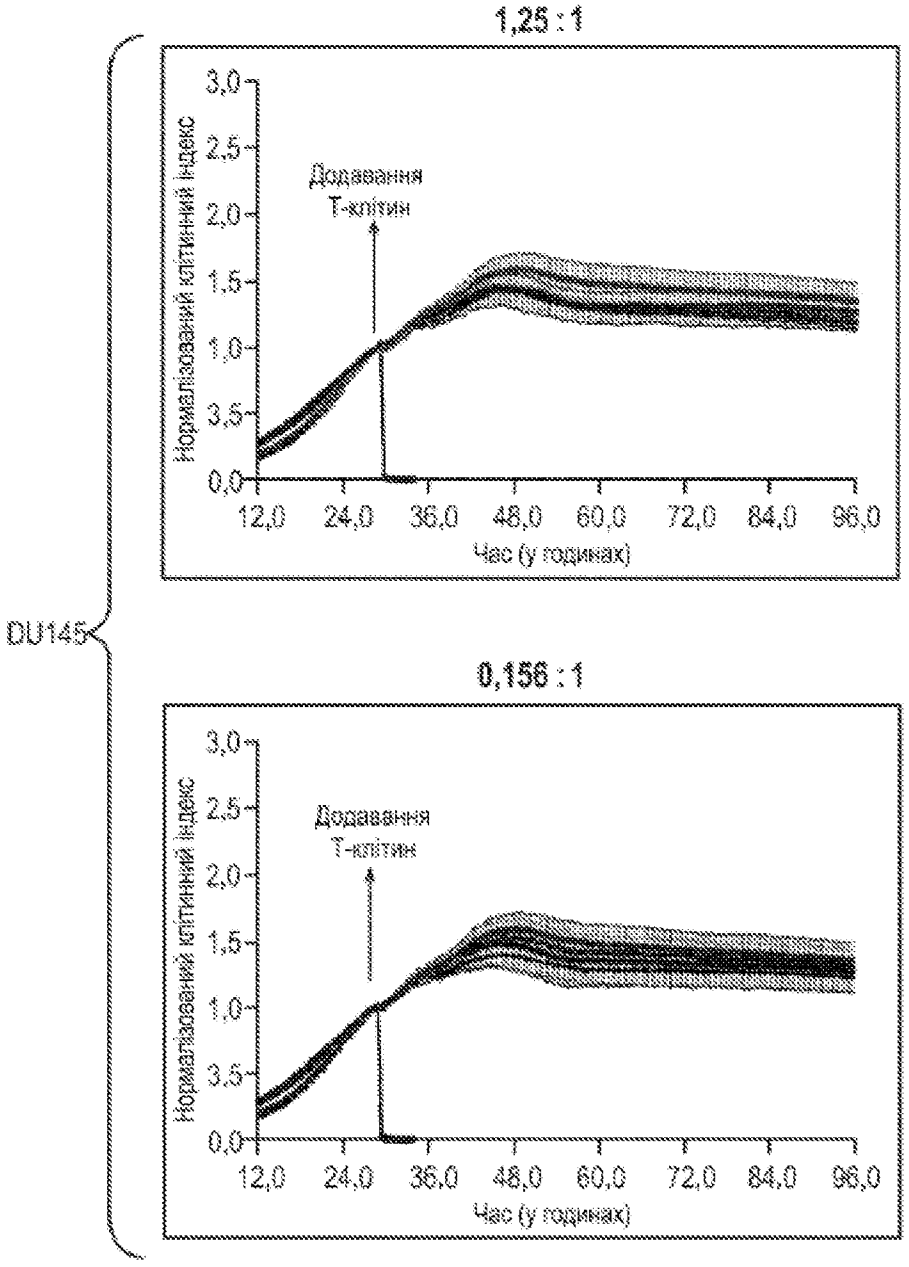
Фіг. 14 (продовження)


5 : 1
Нормалізований клітинний індекс
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
3,5
0,0
Додавання
Т-клітин
12,0
24,0
36,0
48,0
60,0
72,0
84,0
96,0
Час (у годинах)
DU145
0,625 : 1
Нормалізований клітинний індекс
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
3,5
0,0
Додавання
Т-клітин
12,0
24,0
36,0
48,0
60,0
72,0
84,0
96,0
Час (у годинах)

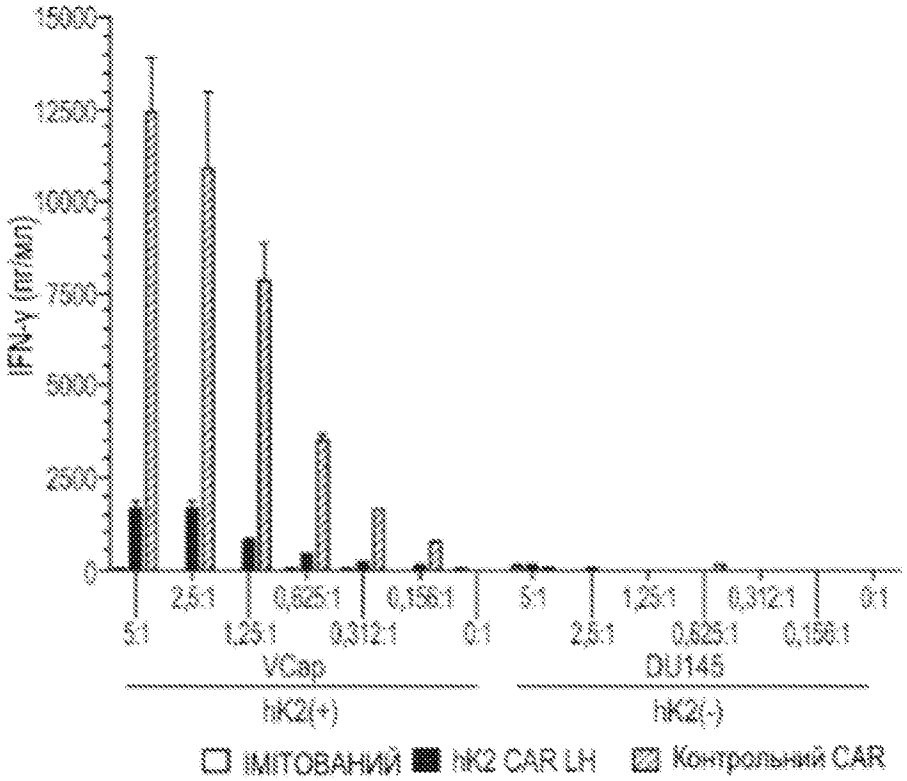
Фіг. 15



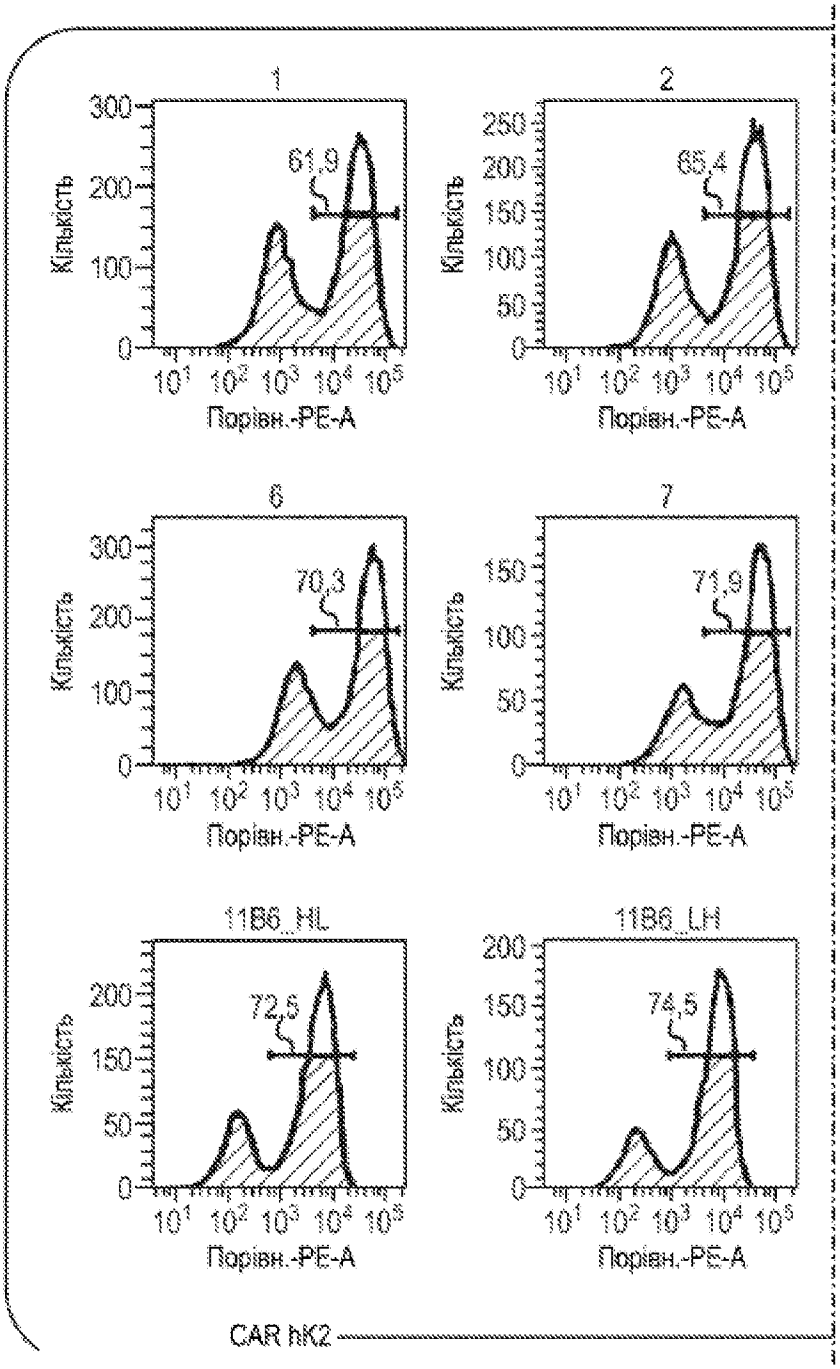
Фіг. 15 (продовження)



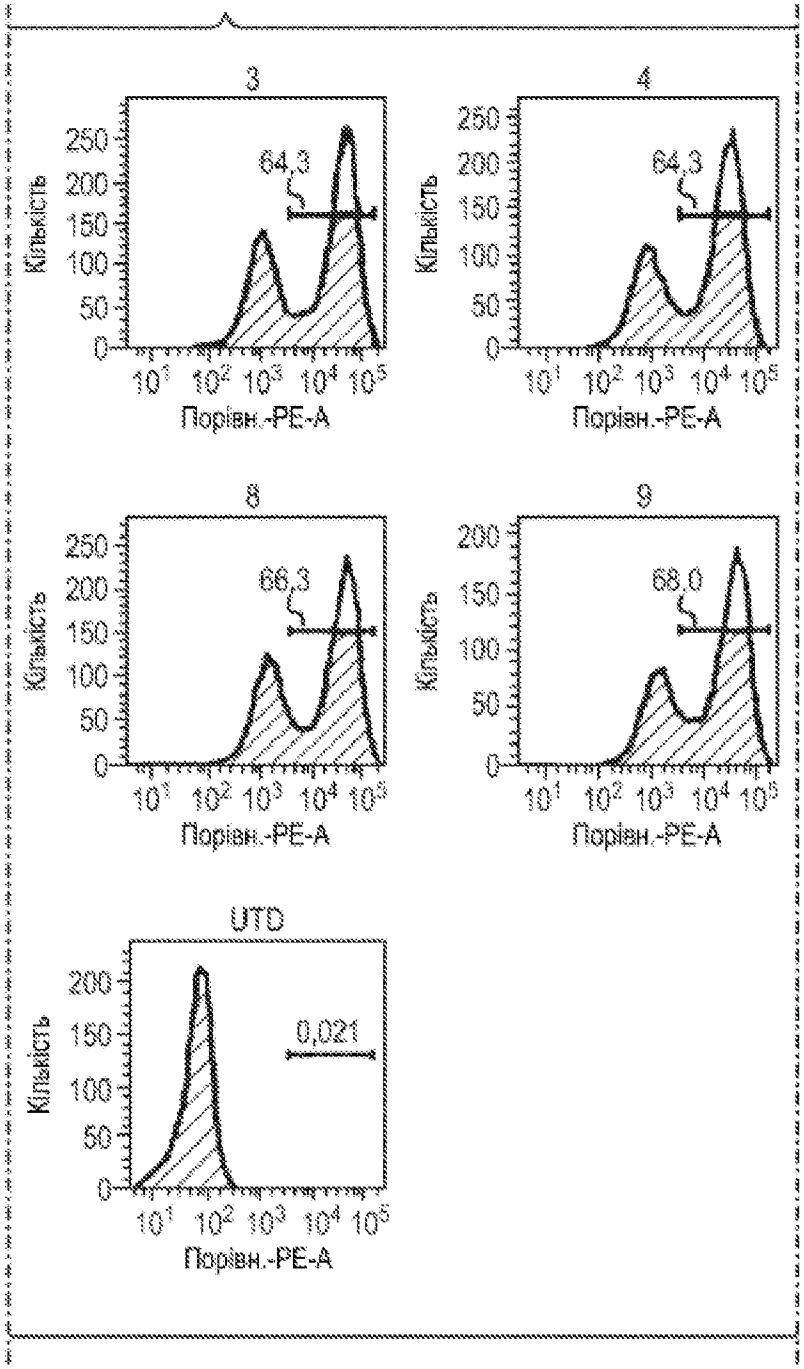
Фіг. 15 (продовження)


15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
IFN-γ (пг/мл)
5:1
2,5:1
1,25:1
0,625:1
0,312:1
0,156:1
0:1
5:1
2,5:1
1,25:1
0,625:1
0,312:1
0,156:1
0:1
VCap
DU145
NK2(+)
NK2(-)
імітований
NK2 CAR LH
Контрольний CAR

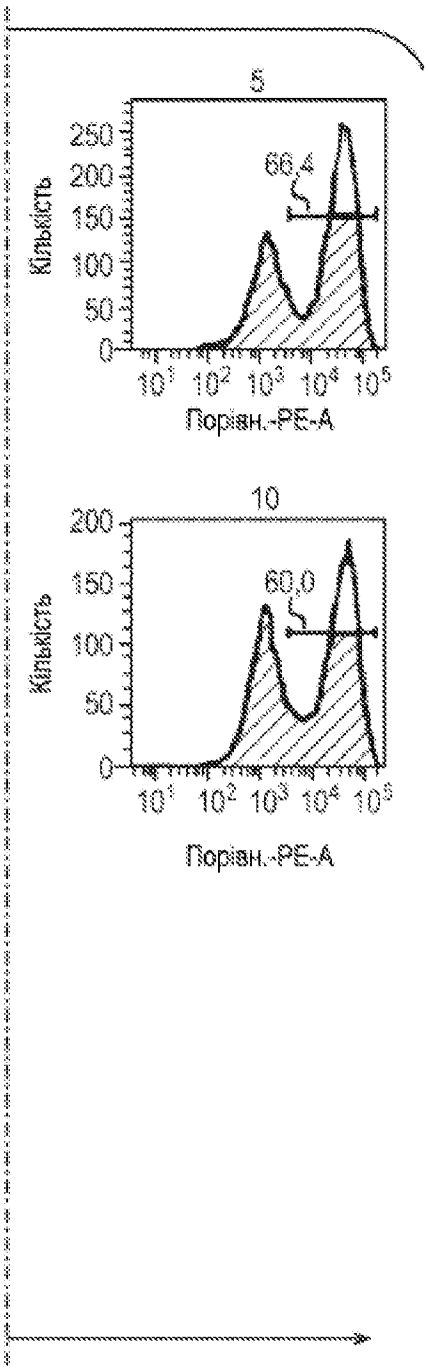
Фіг. 16


1
2
6
7
11B6_HL
11B6_LH
61,9
65,4
70,3
71,9
72,6
74,5
Кількість
Порівн.-PE-A
CAR hK2

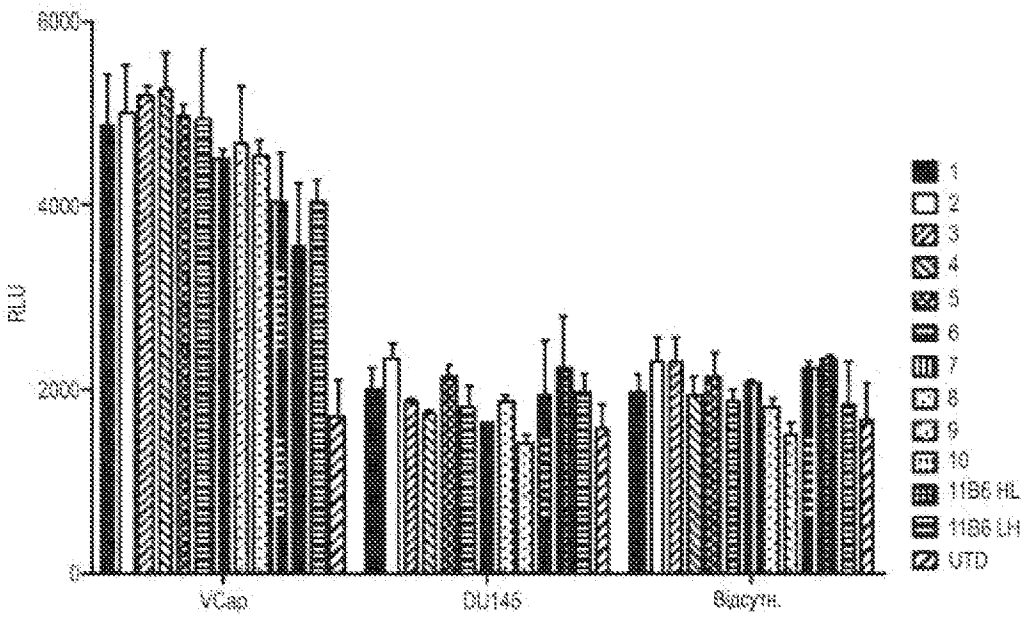
Фіг. 17



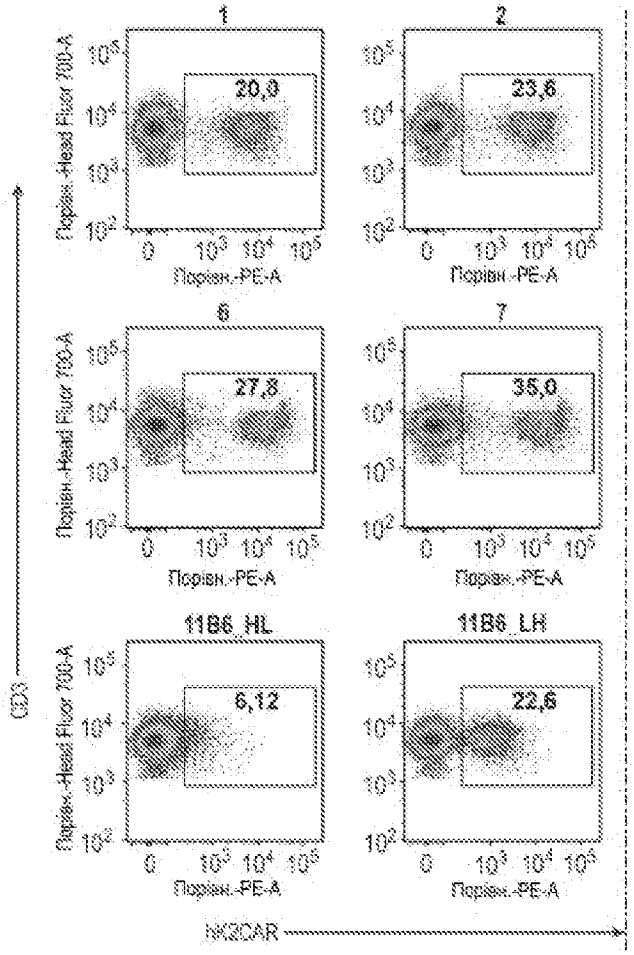
Фіг. 17 (продовження)



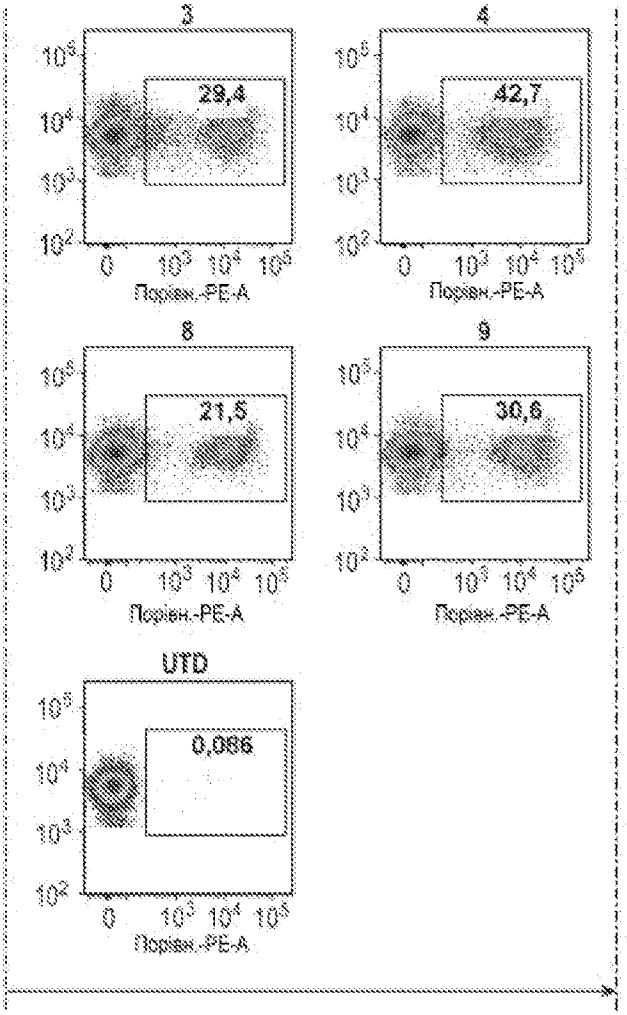
Фіг. 17 (продовження)


6000
4000
2000
0
RLU
VCap
DU145
Відсутн.
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 HL
11B6 LH
UTD

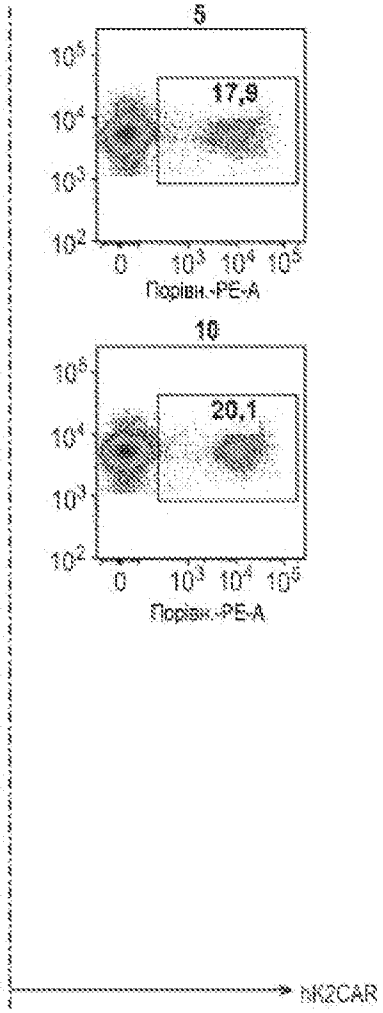
Фіг. 18


1
2
6
7
11B6_HL
11B6_LH
20,0
23,6
27,8
35,0
6,12
22,6
Порівн.-Head Fluor 700-A
Порівн.-PE-A
CD3
NK3CAR

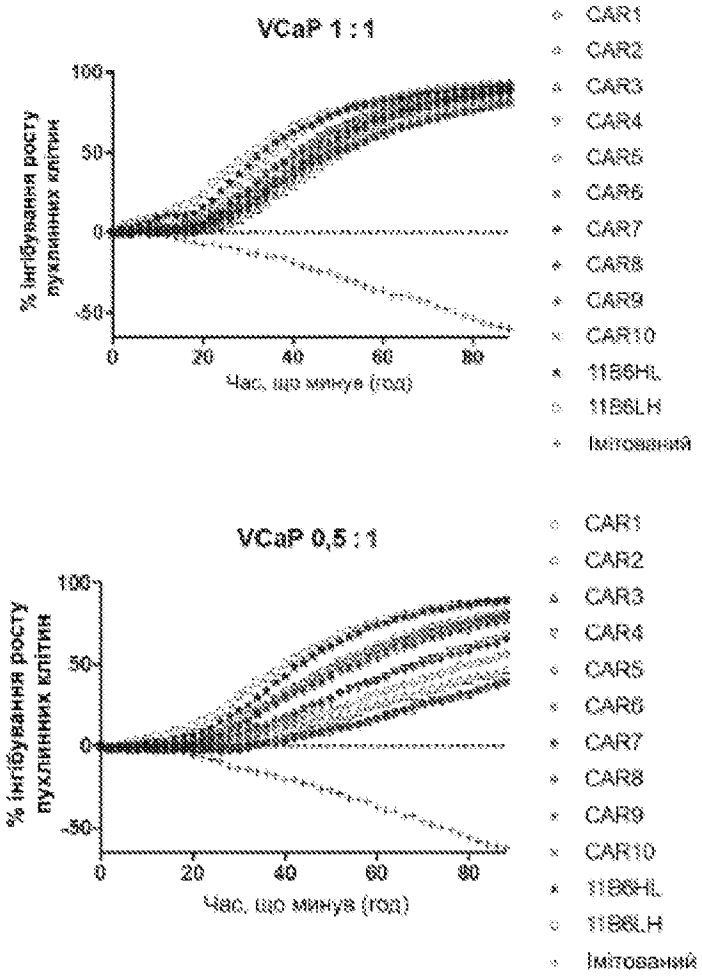
Фіг. 19



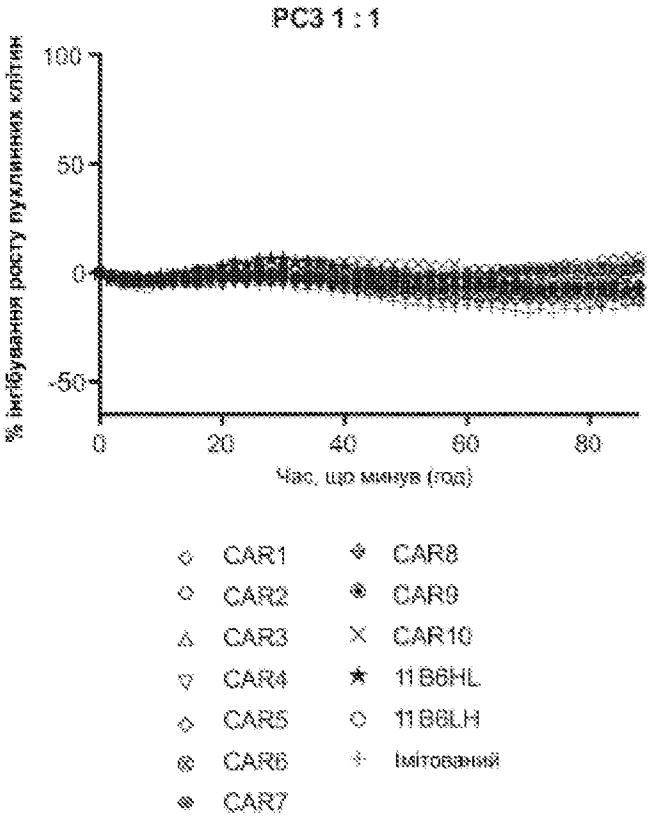
Фіг. 19 (продовження)



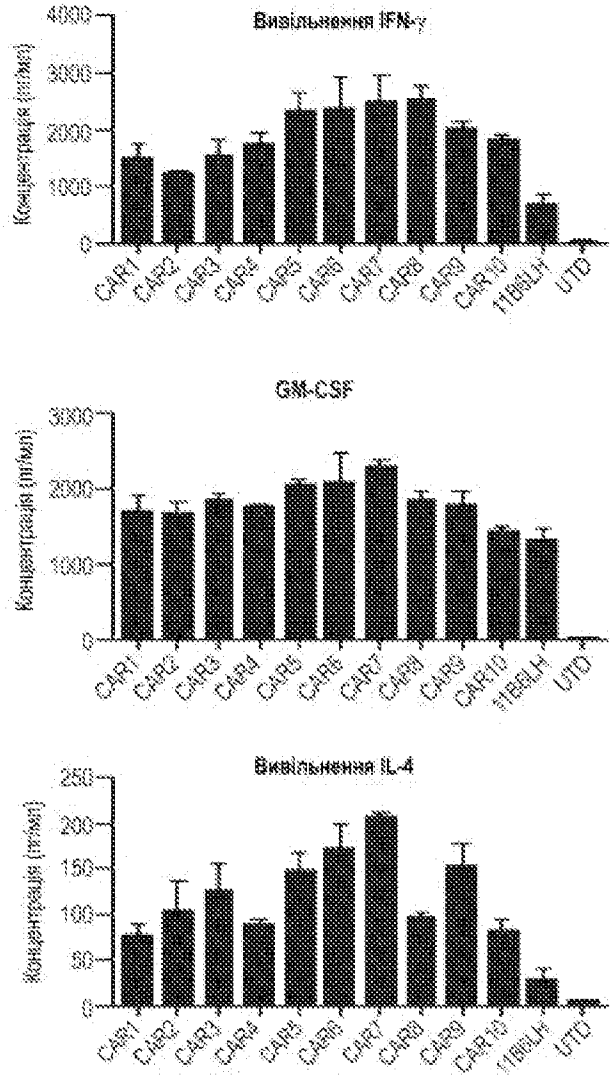
Фіг. 19 (продовження)


VCaP 1 : 1
% інгібування росту пухлинних клітин
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
Час, що минув (год)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
1186HL
1186LH
Імітований
VCaP 0,5 : 1
% інгібування росту пухлинних клітин
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
Час, що минув (год)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
1186HL
1186LH
Імітований

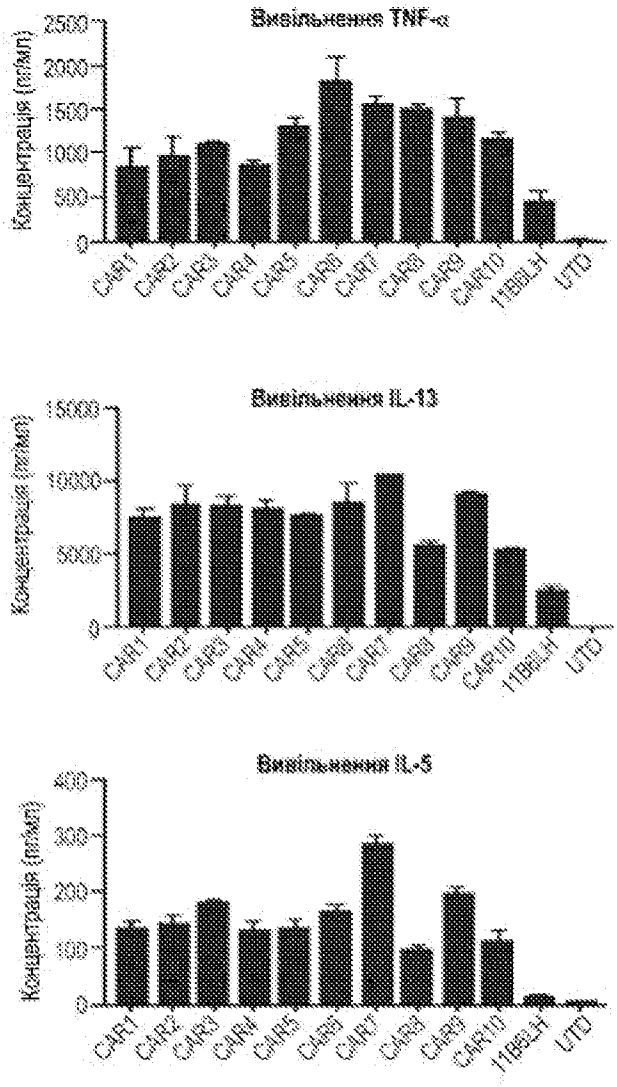
Фіг. 20


PC3 1 : 1
% інгібування росту пухлинних клітин
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
Час, що минув (год)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
1186HL
1186LH
Імітований

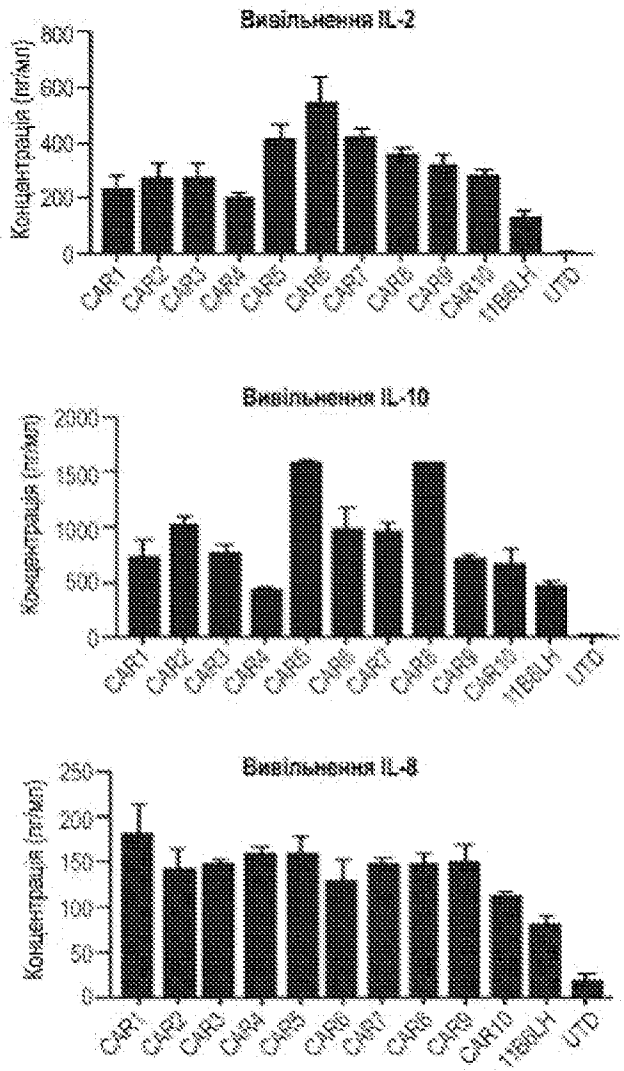
Фіг. 21


Вивільнення IFN-γ
Концентрація (пг/мл)
4000
3000
2000
1000
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
1BBLH
UTD
GM-CSF
Концентрація (пг/мл)
3000
2000
1000
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
1BBLH
UTD
Вивільнення IL-4
Концентрація (пг/мл)
250
200
150
100
50
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
1BBLH
UTD

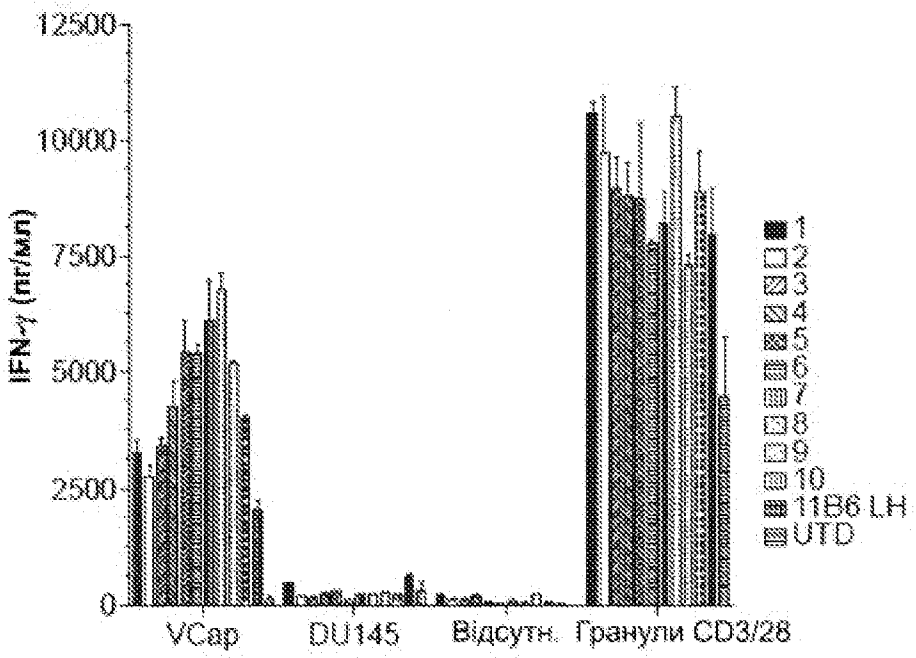
Фіг. 22



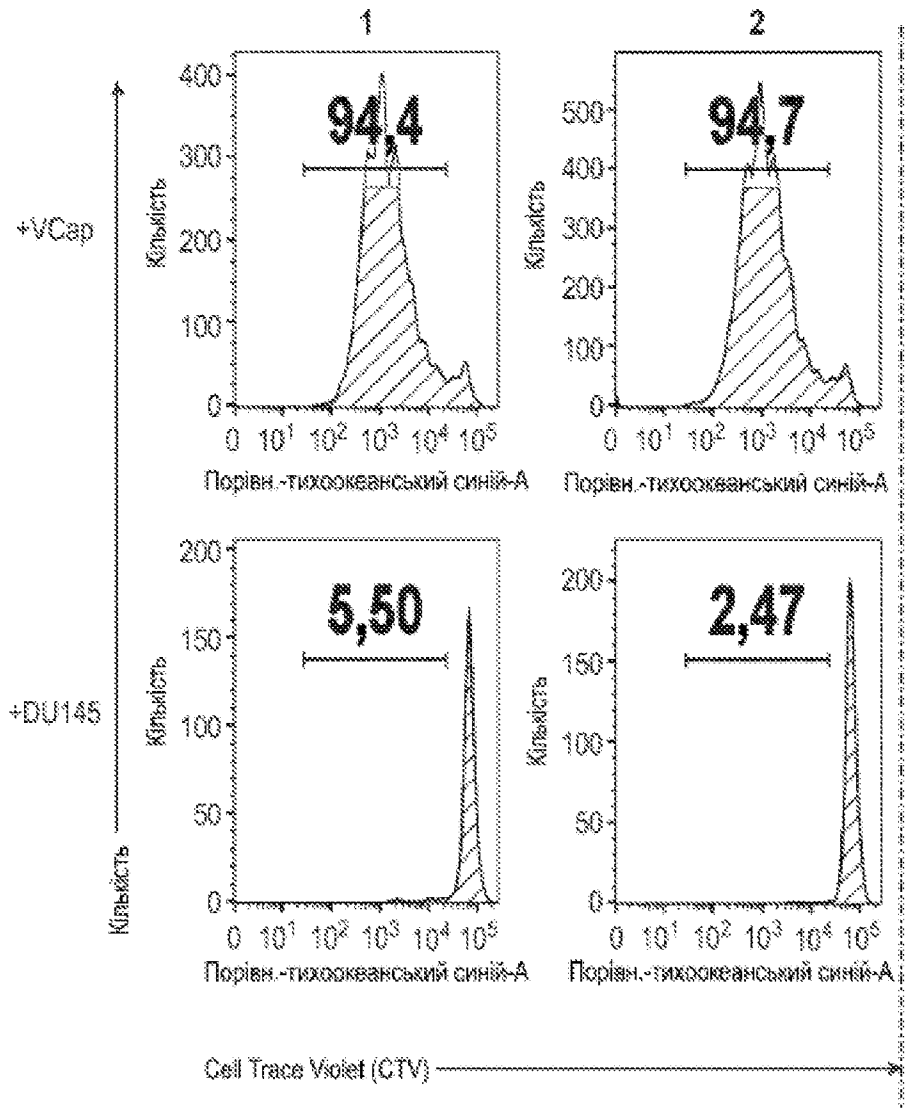
Фіг. 22 (продовження)



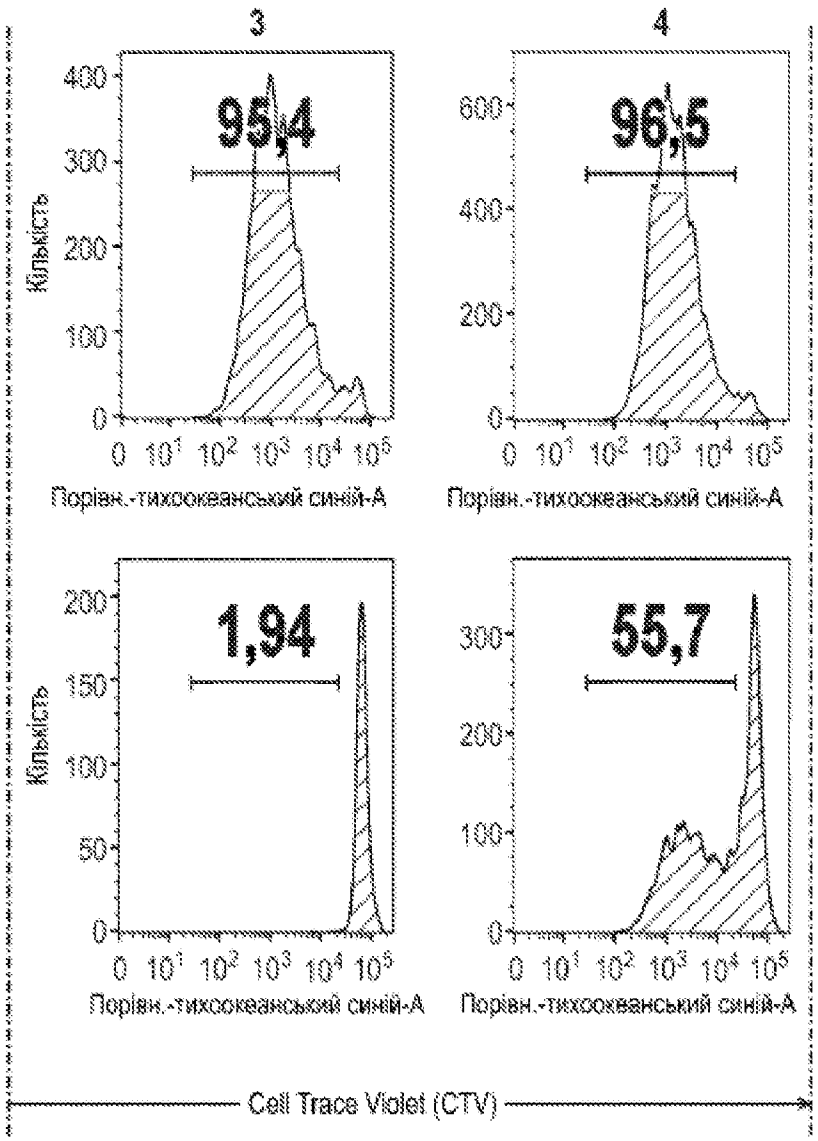
Фіг. 22 (продовження)


12500
10000
7500
5000
2500
0
IFN-γ (пг/мл)
VCap
DU145
Відсутн.
Гранули CD3/28
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 LH
UTD

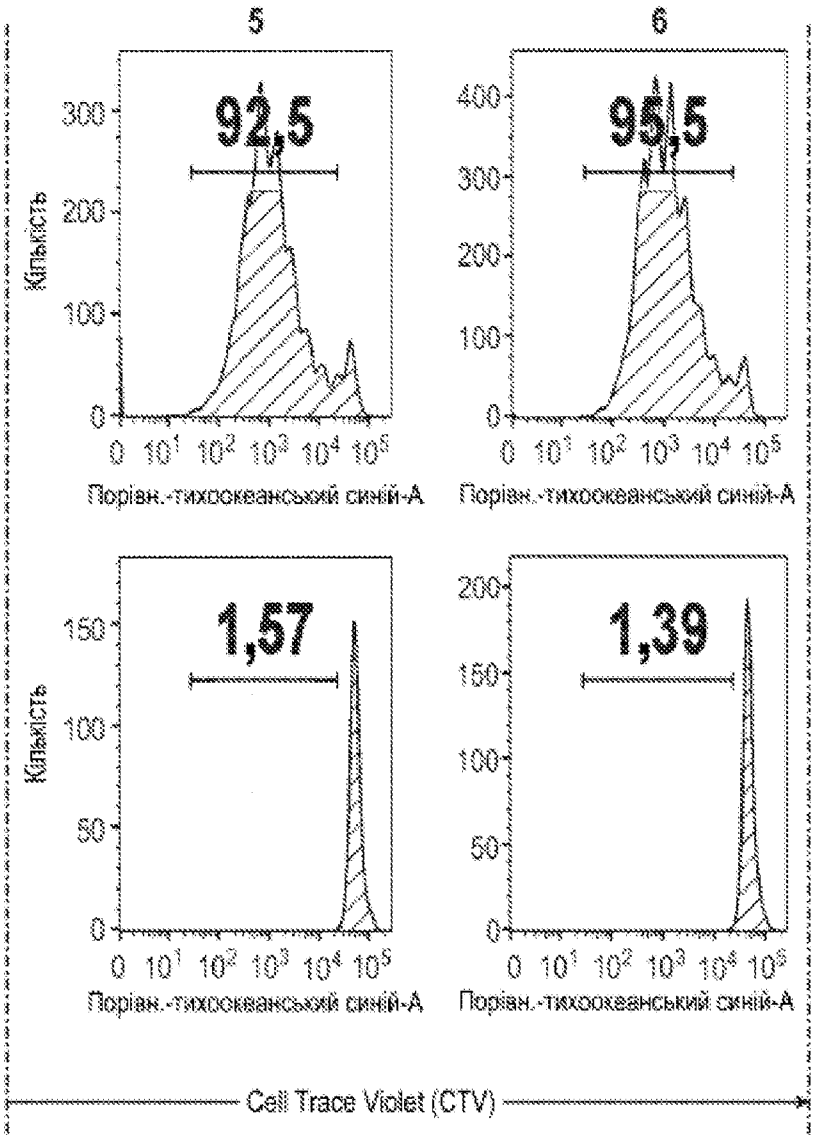
Фіг. 23


1
2
+VCap
+DU145
Кількість
94,4
94,7
5,50
2,47
Порівн.-тихоокеанський синій-A
Cell Trace Violet (CTV)

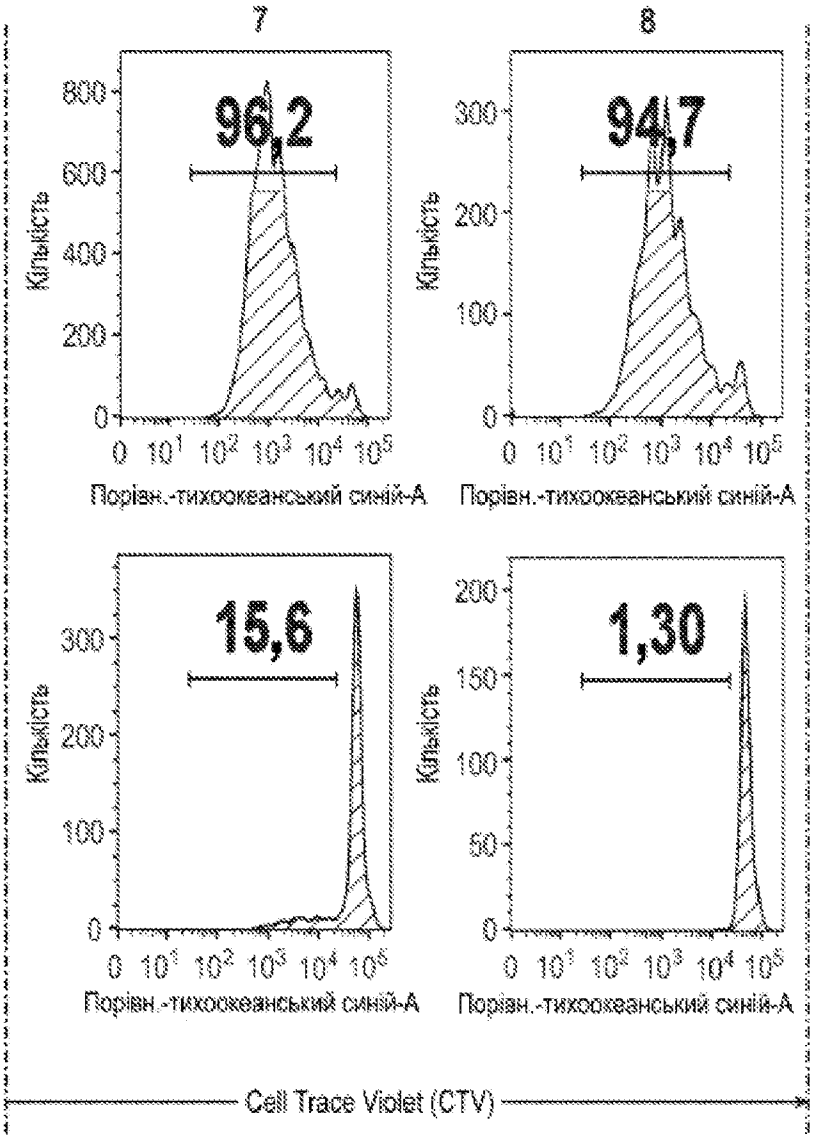
Фіг. 24A



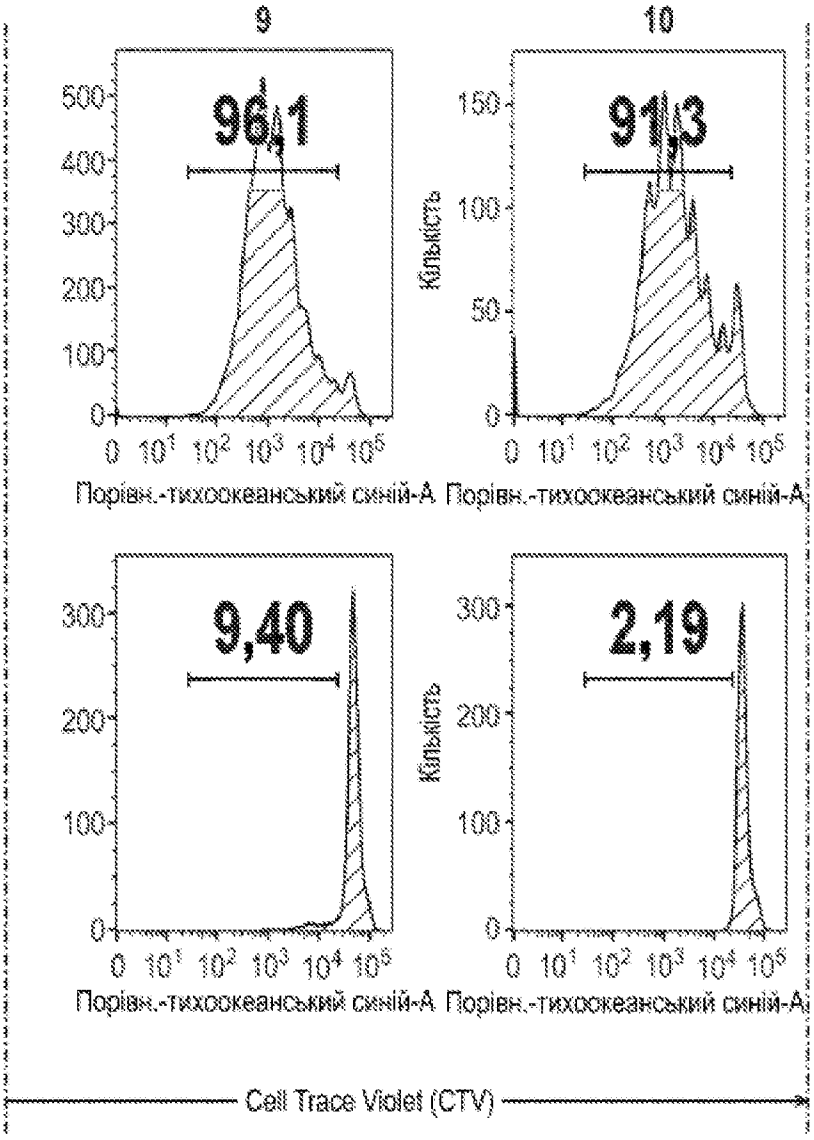
Фіг. 24А (продовження)



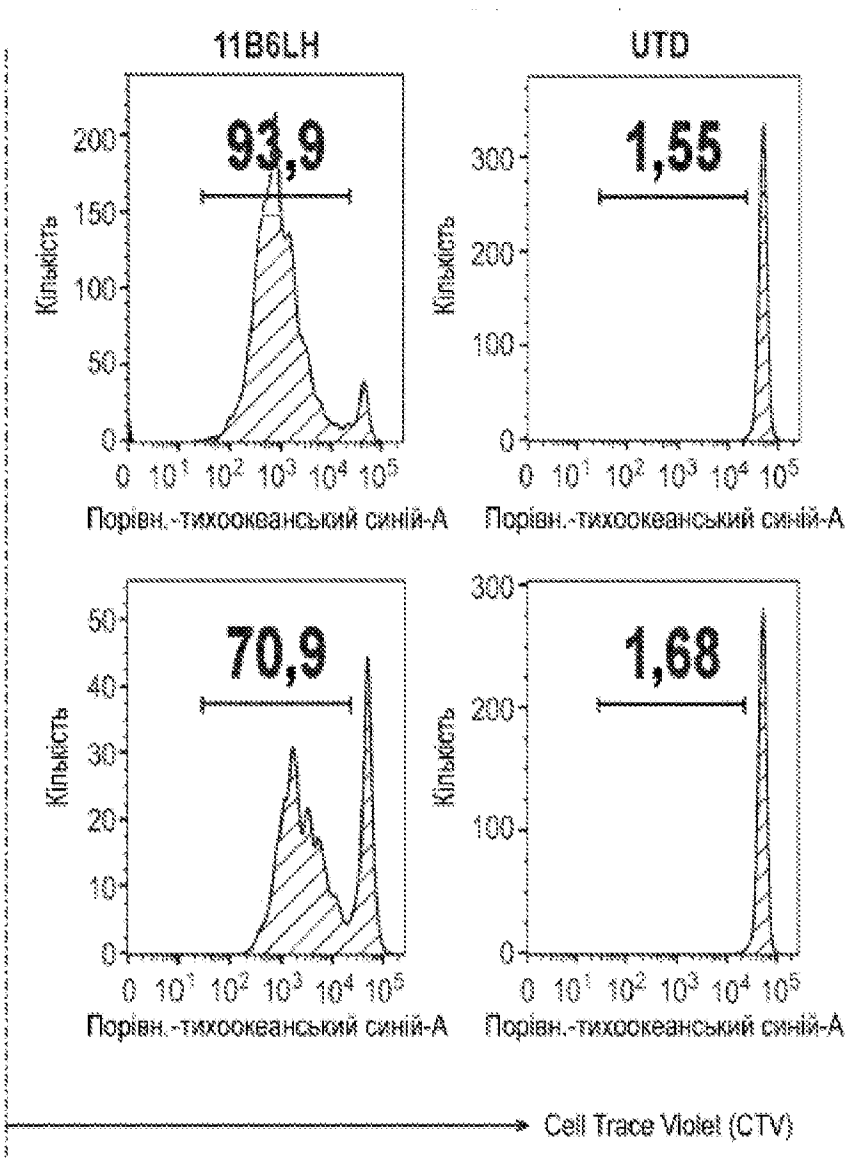
Фіг. 24А (продовження)



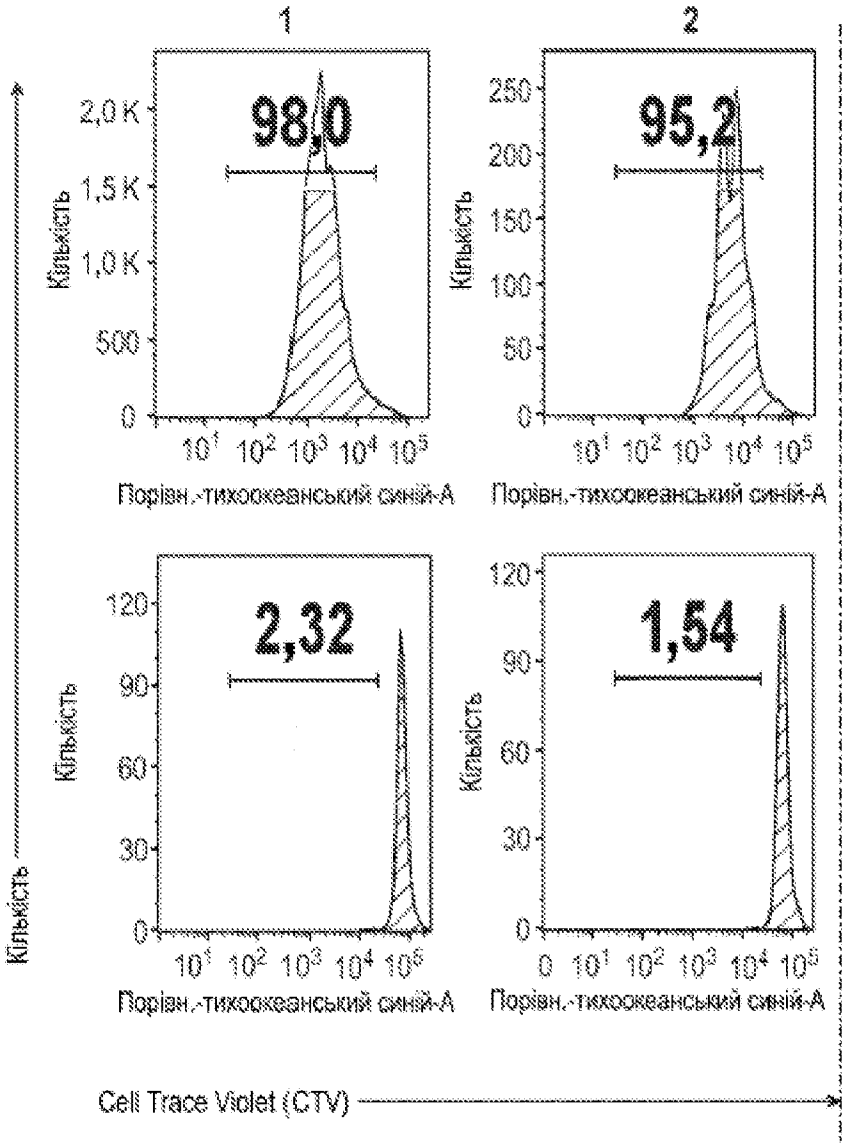
Фіг. 24A (продовження)



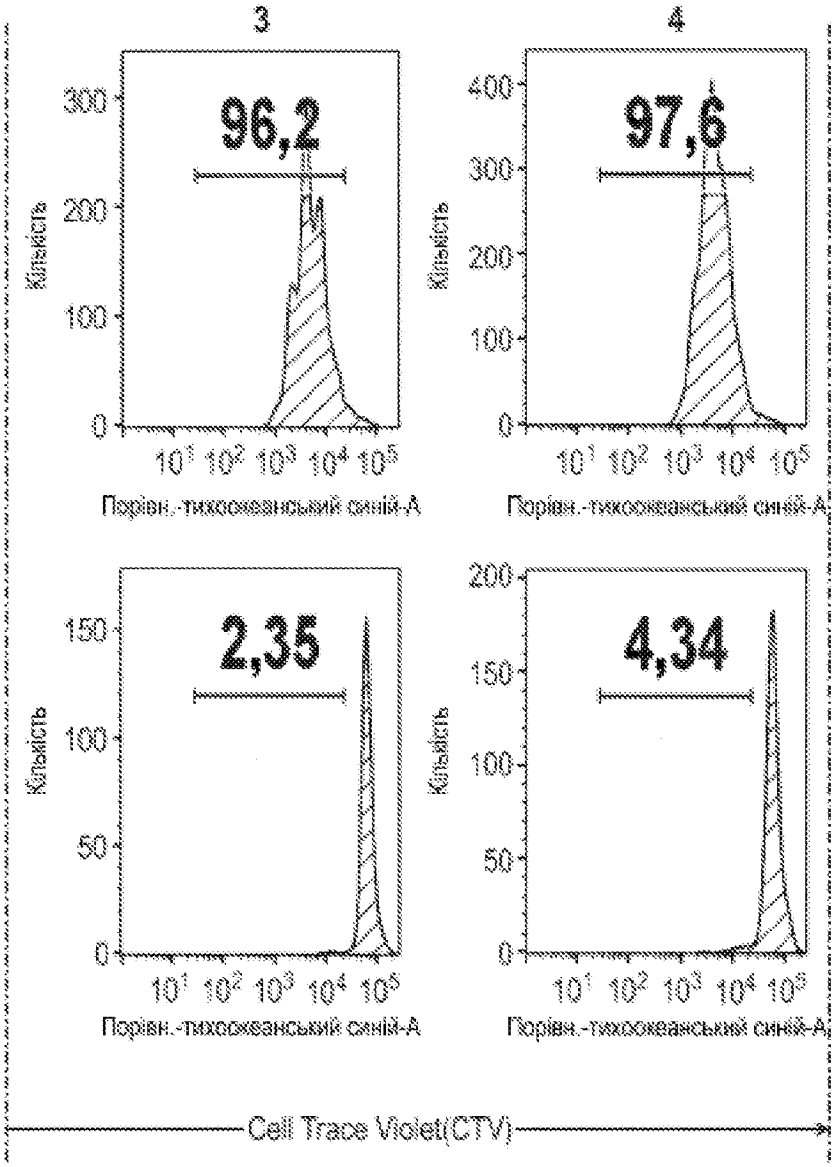
Фіг. 24A (продовження)



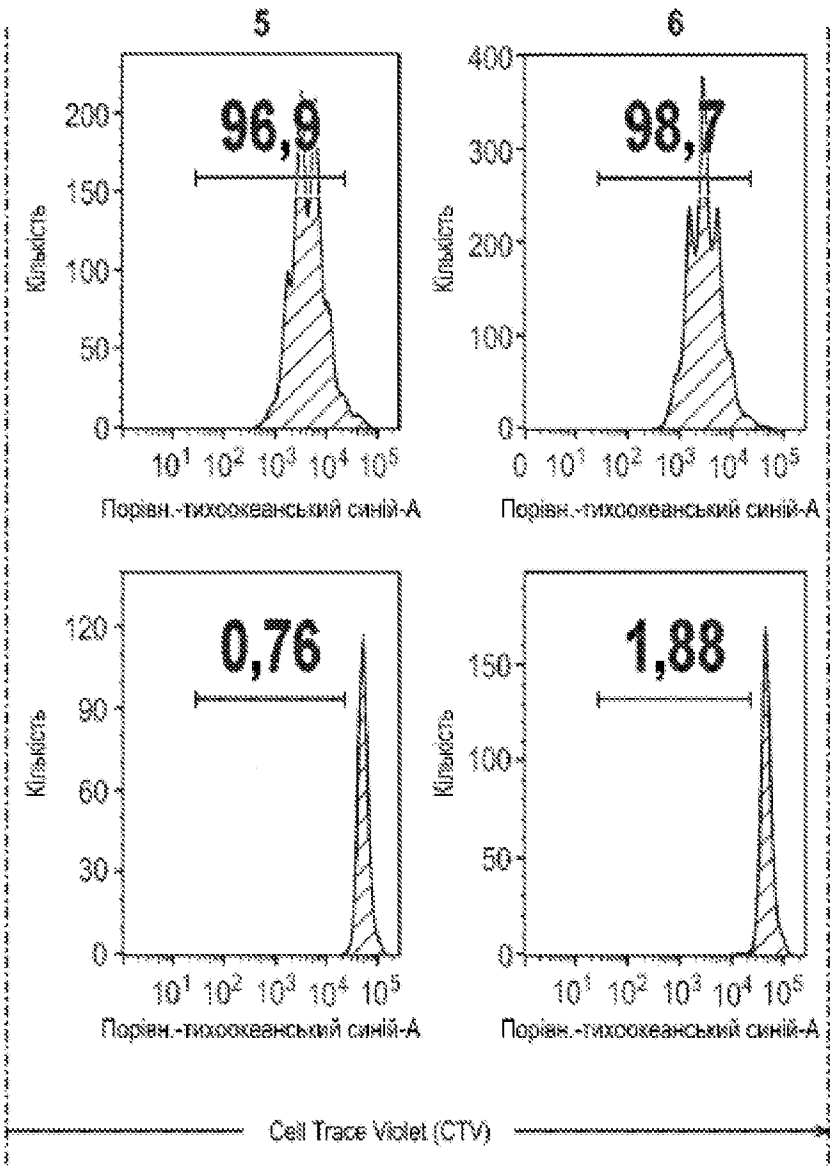
Фіг. 24A (продовження)


1
2
98,0
95,2
2,32
1,54
Кількість
Порівн.-тихоокеанський синій-A
Cell Trace Violet (CTV)

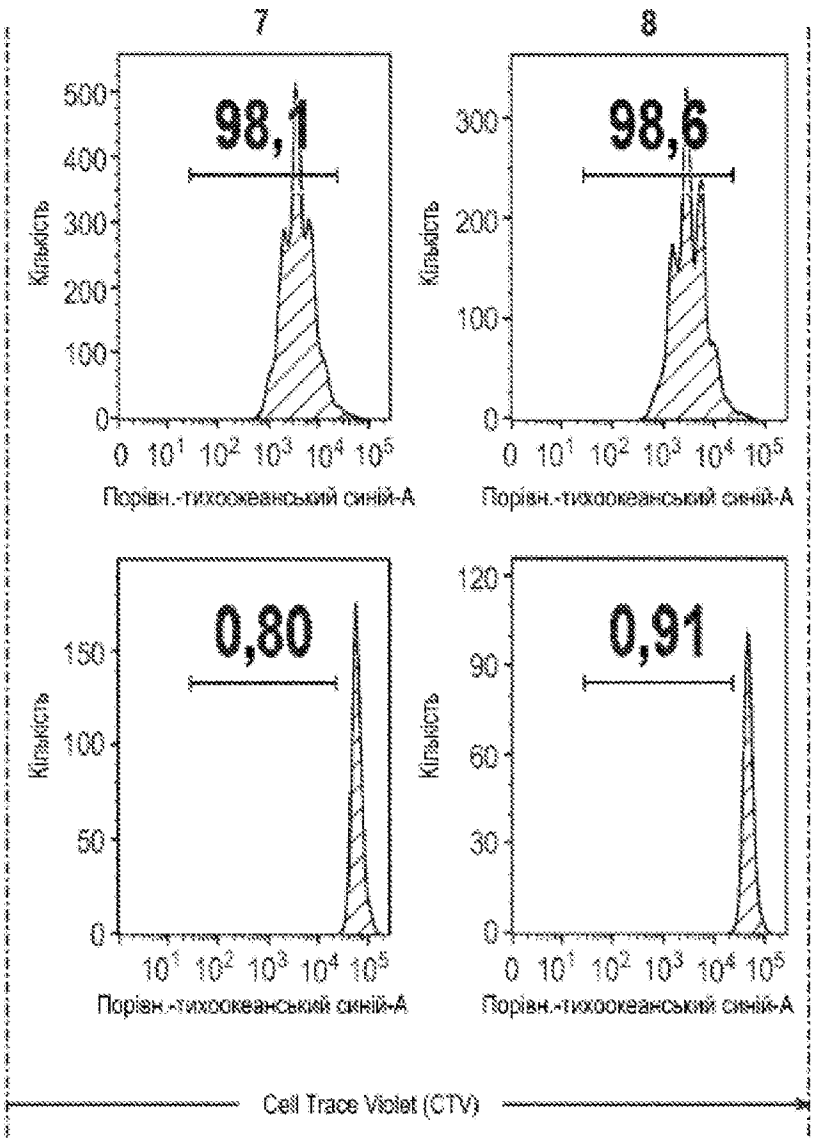
Фіг. 24B



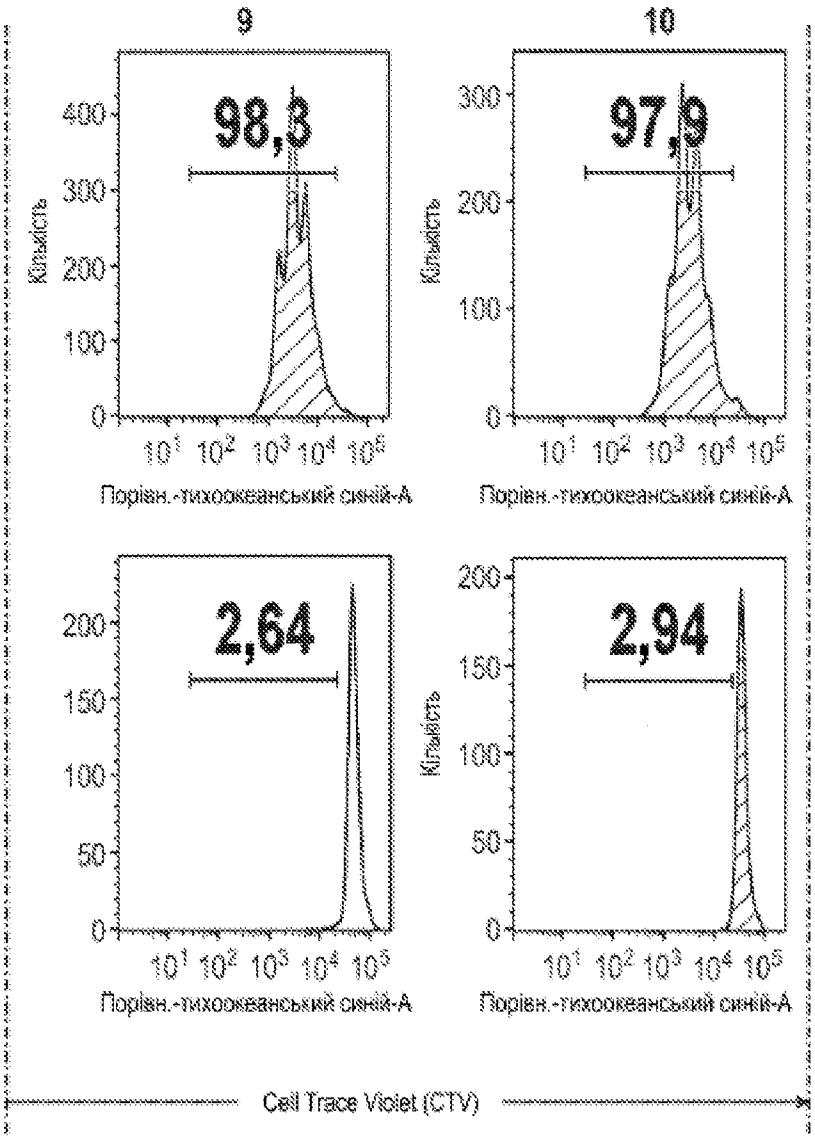
Фіг. 24B (продовження)



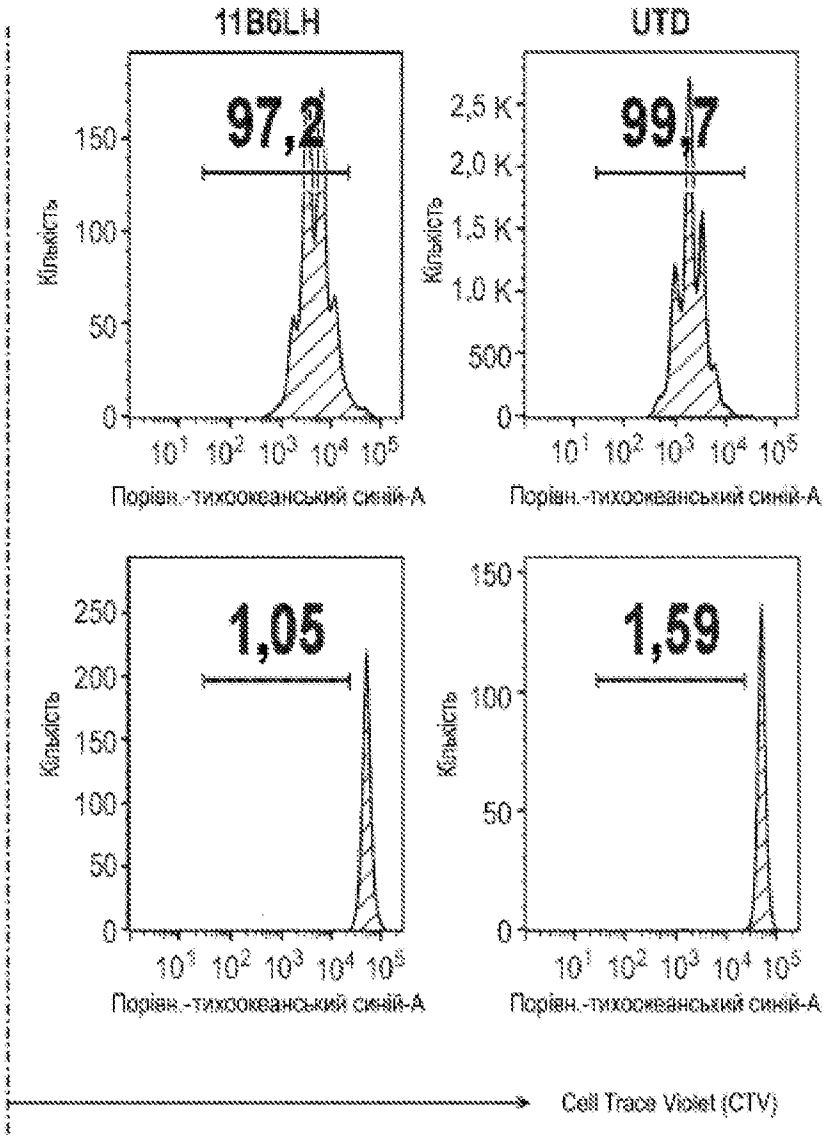
Фіг. 24В (продовження)



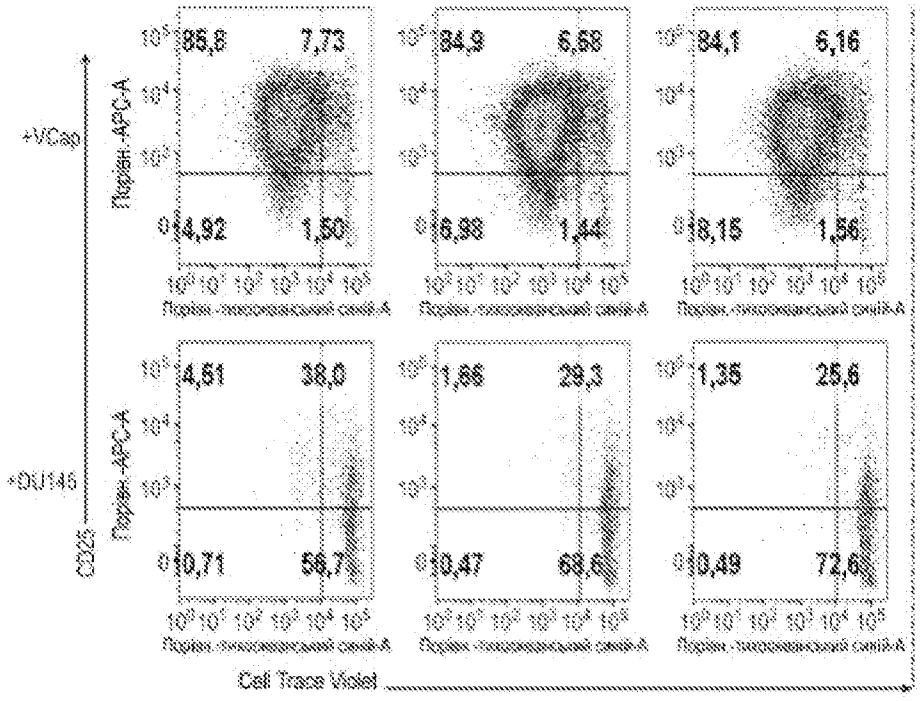
Фіг. 24B (продовження)



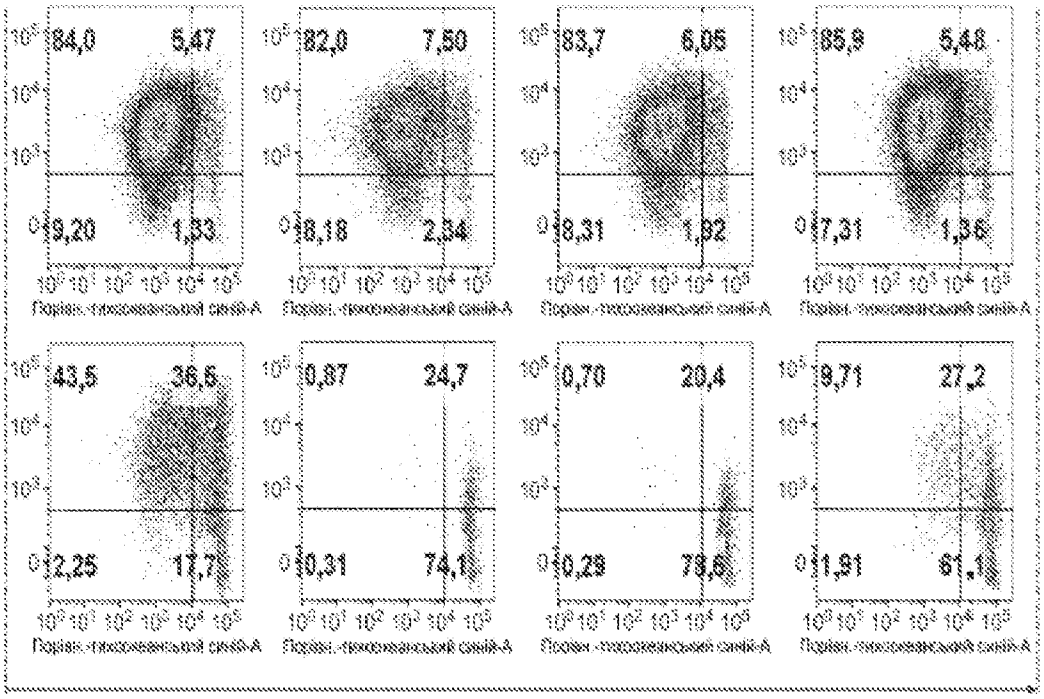
Фіг. 24B (продовження)



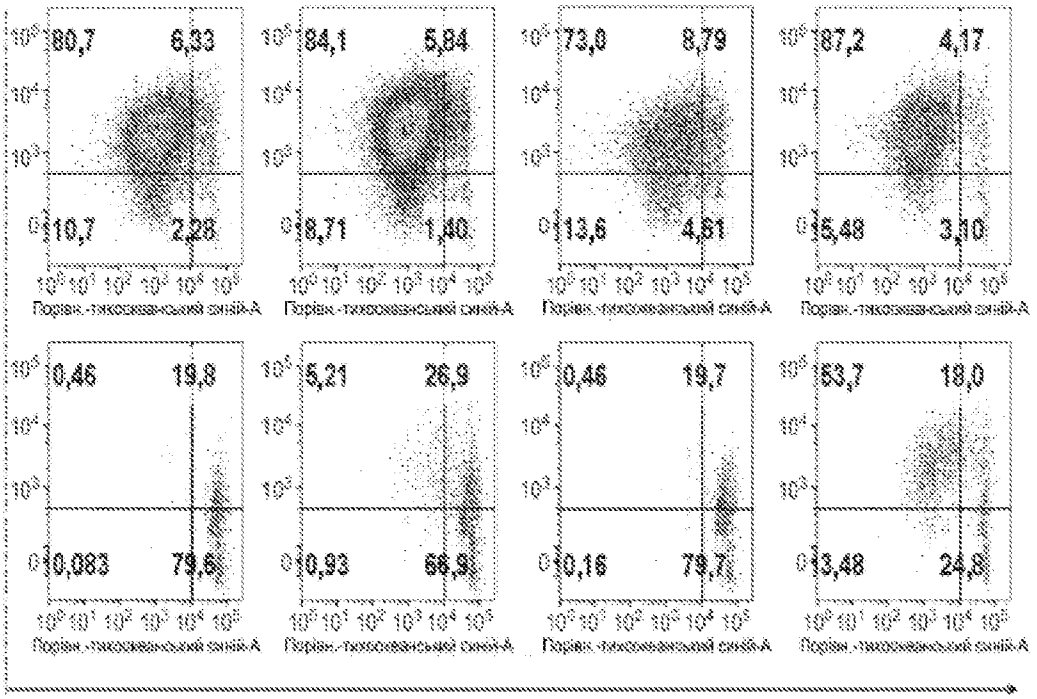
Фіг. 24B (продовження)



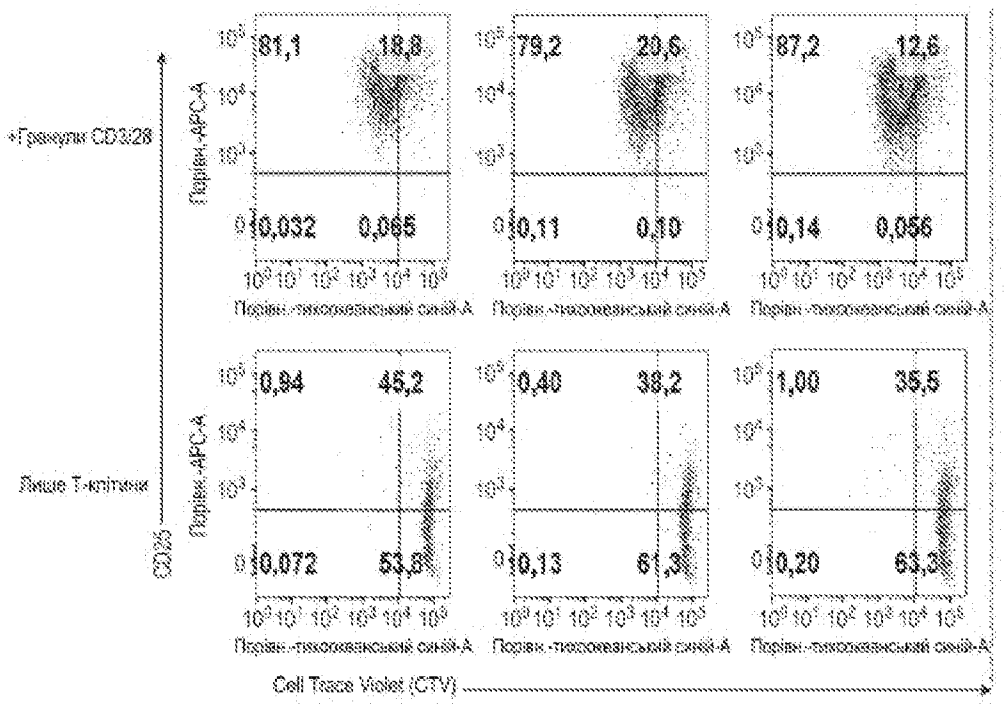
Фіг. 25A



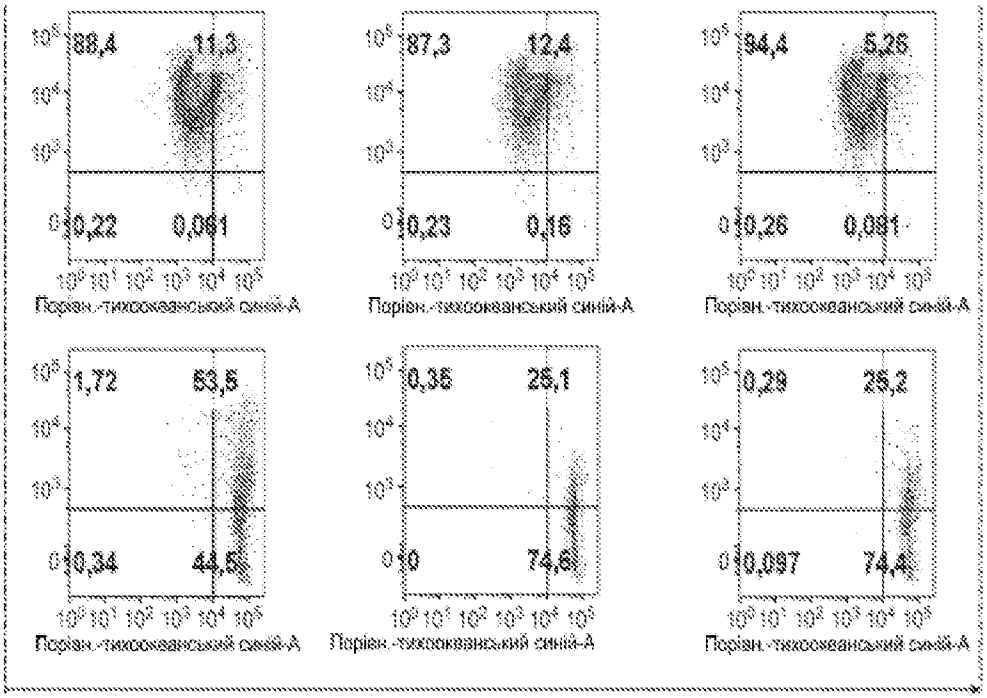
Фіг. 25A (продовження)



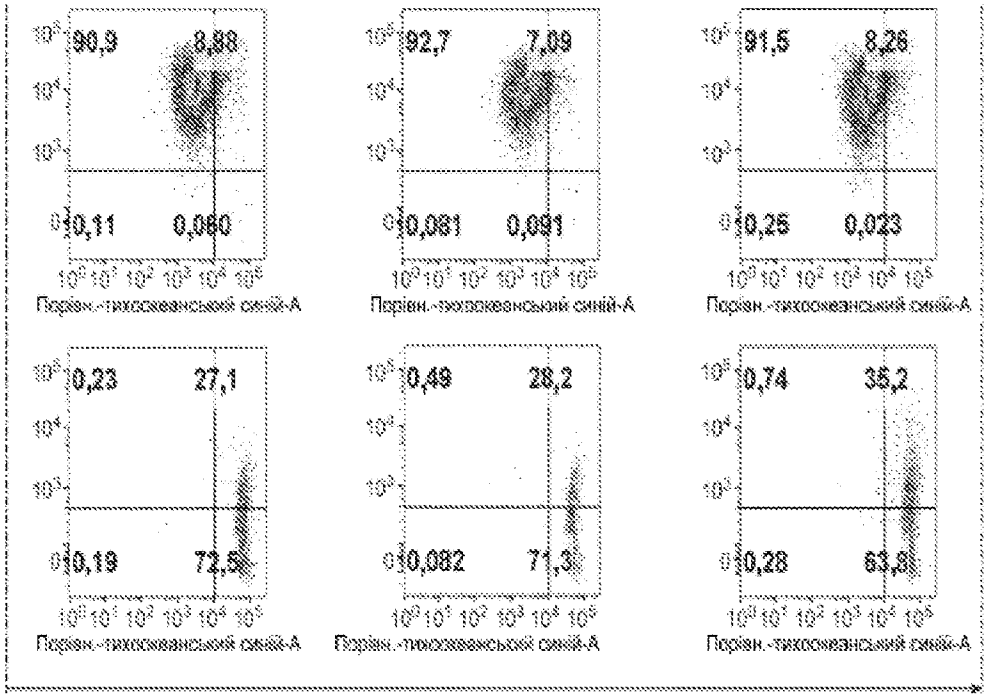
Фіг. 25A (продовження)



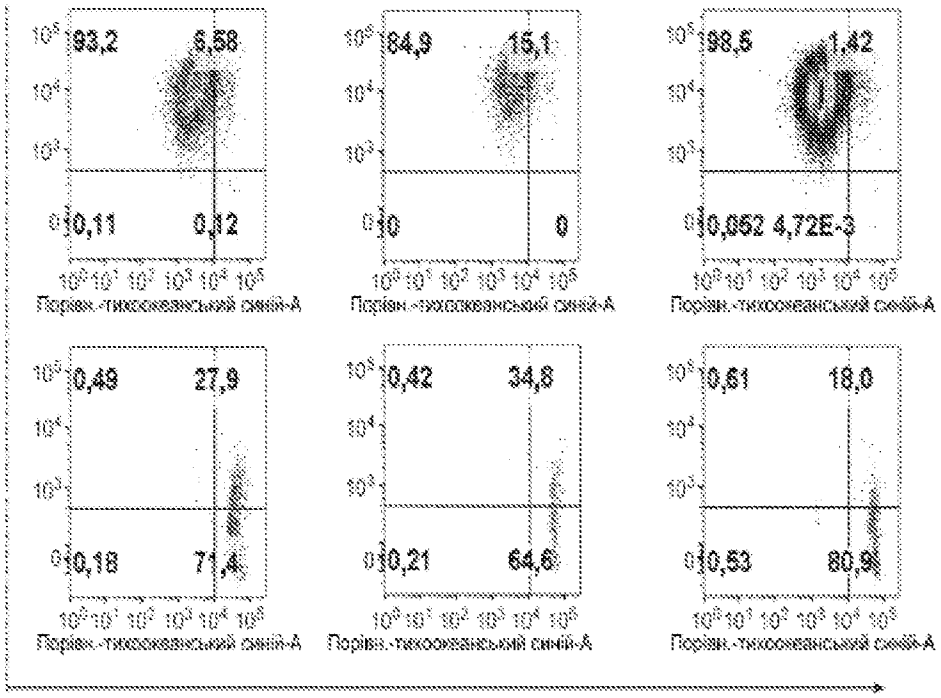
Фіг. 25B



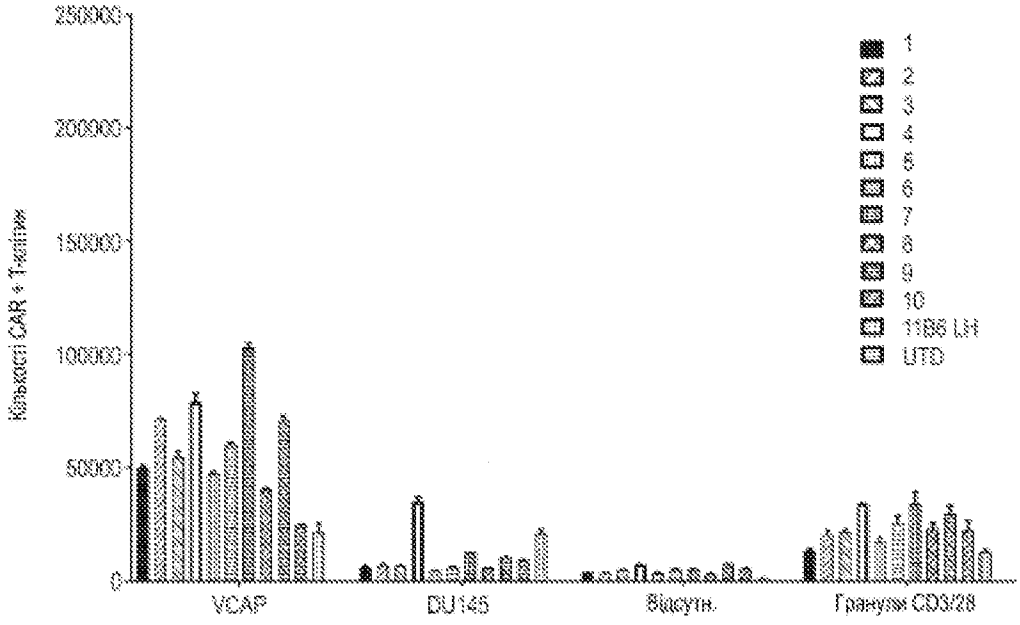
Фіг. 25B (продовження)



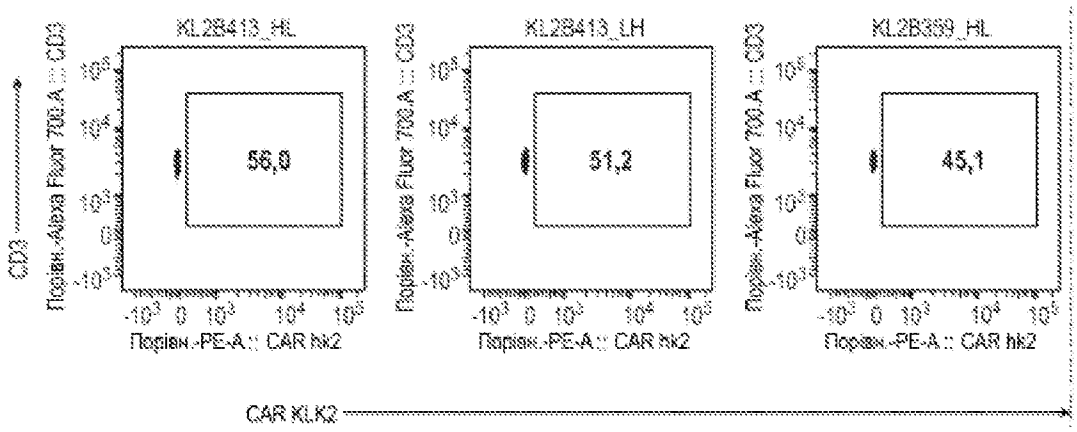
Фіг. 25B (продовження)



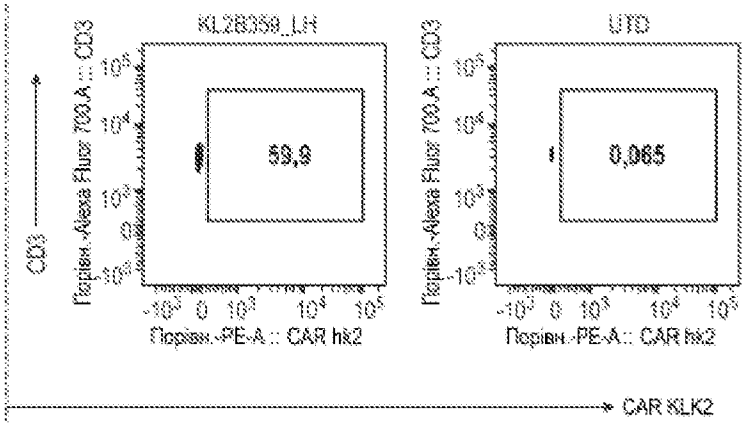
Фіг. 25B (продовження)



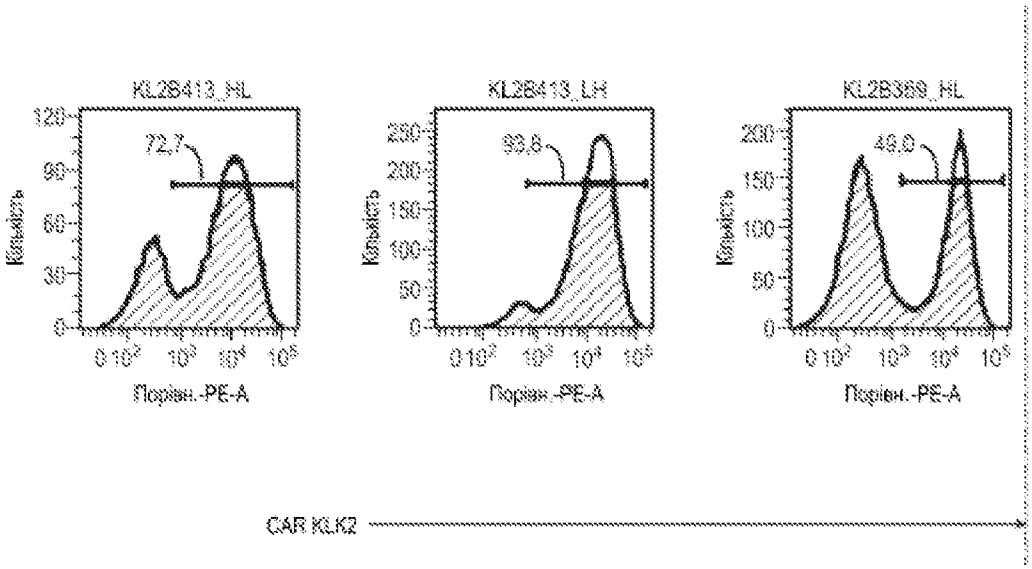
Фіг. 26



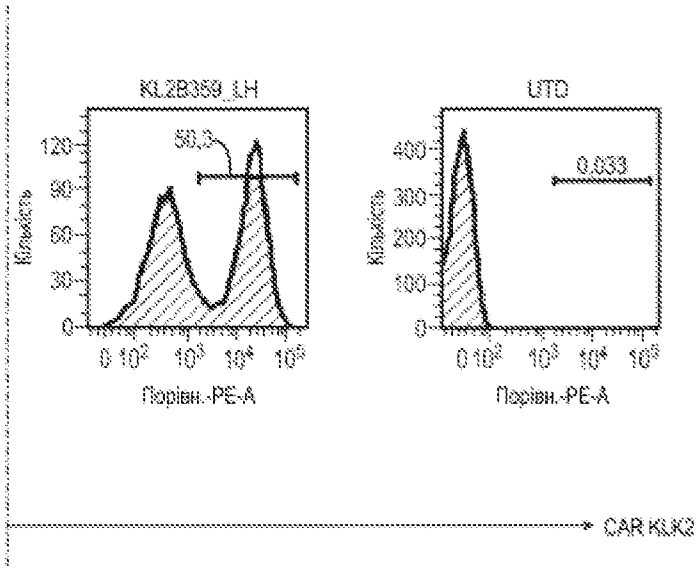
Фіг. 27



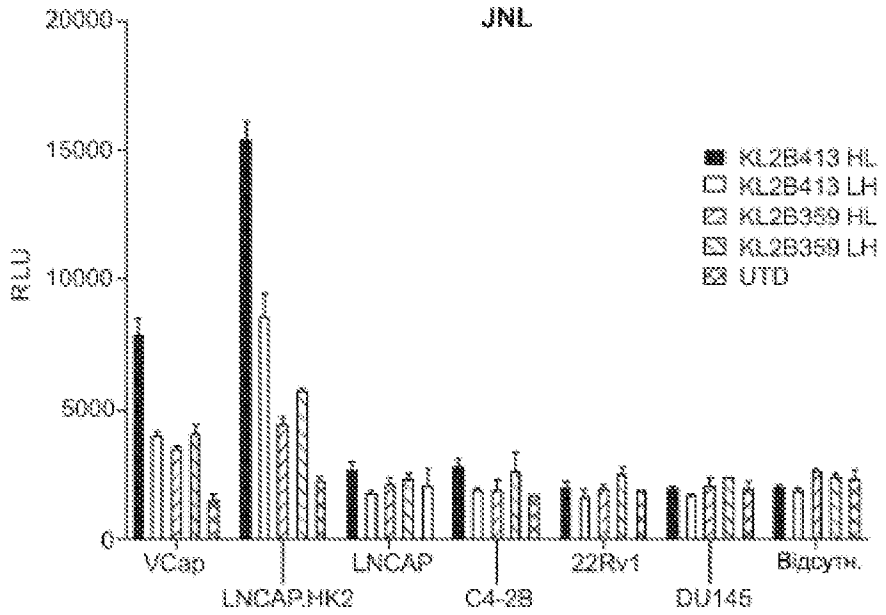
Фіг. 27 (продовження)



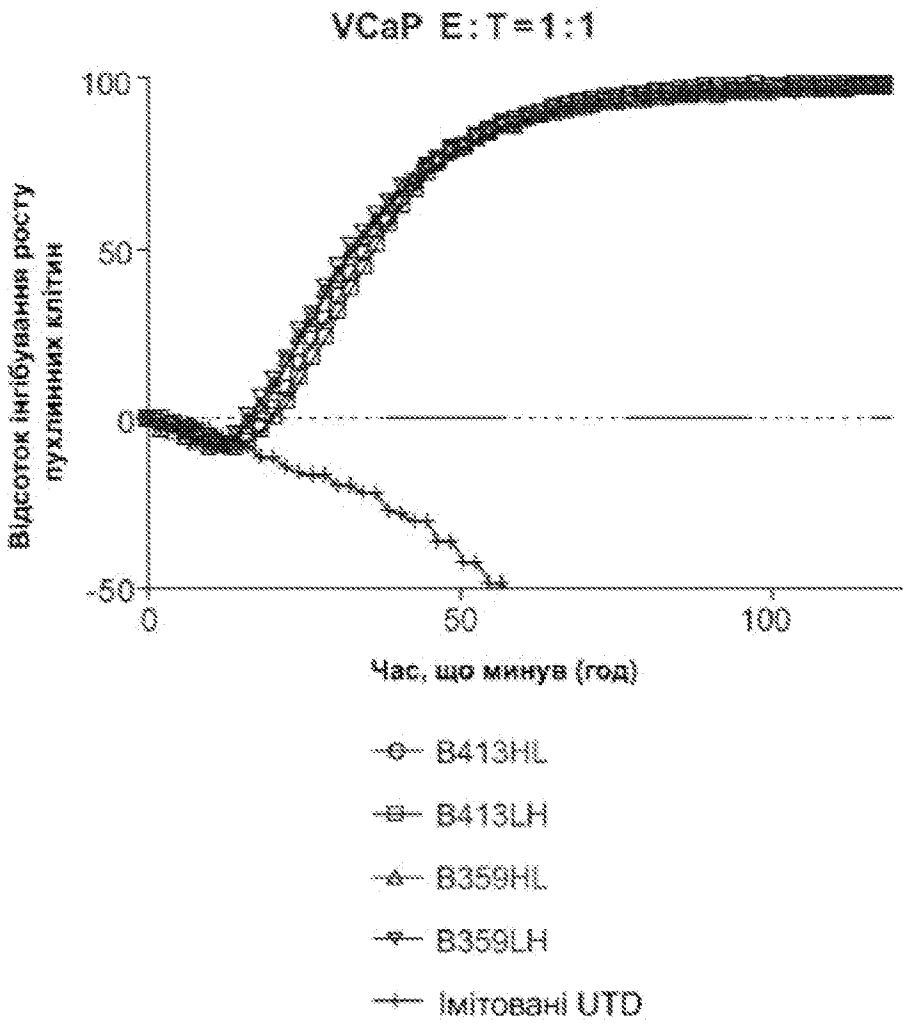
Фіг. 28



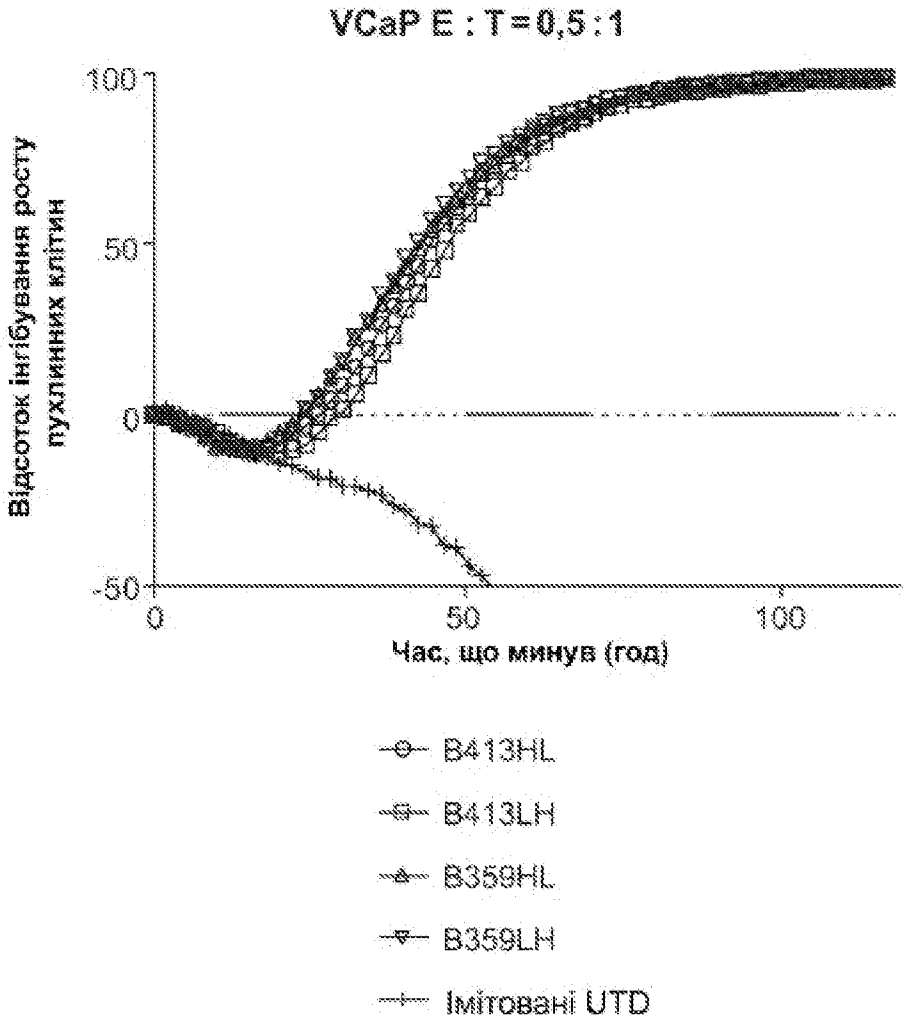
Фіг. 28 (продовження)


JNL
RLU
20000
15000
10000
5000
0
KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD
VCap
LNCAP
22Rv1
Відсутн.
LNCAP.HK2
C4-2B
DU145

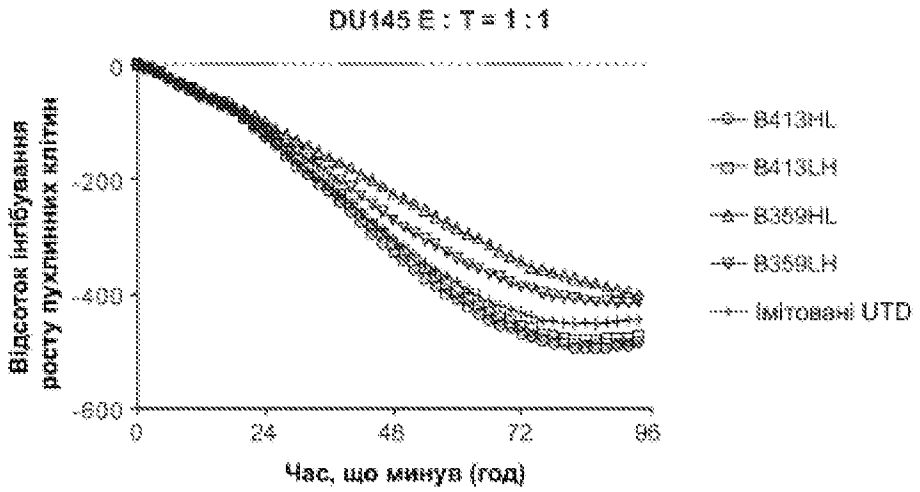
Фіг. 29


VCaP E:T=1:1
Відсоток інгібування росту пухлинних клітин
100
50
0
-50
0
50
100
Час, що минув (год)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
Імітовані UTD

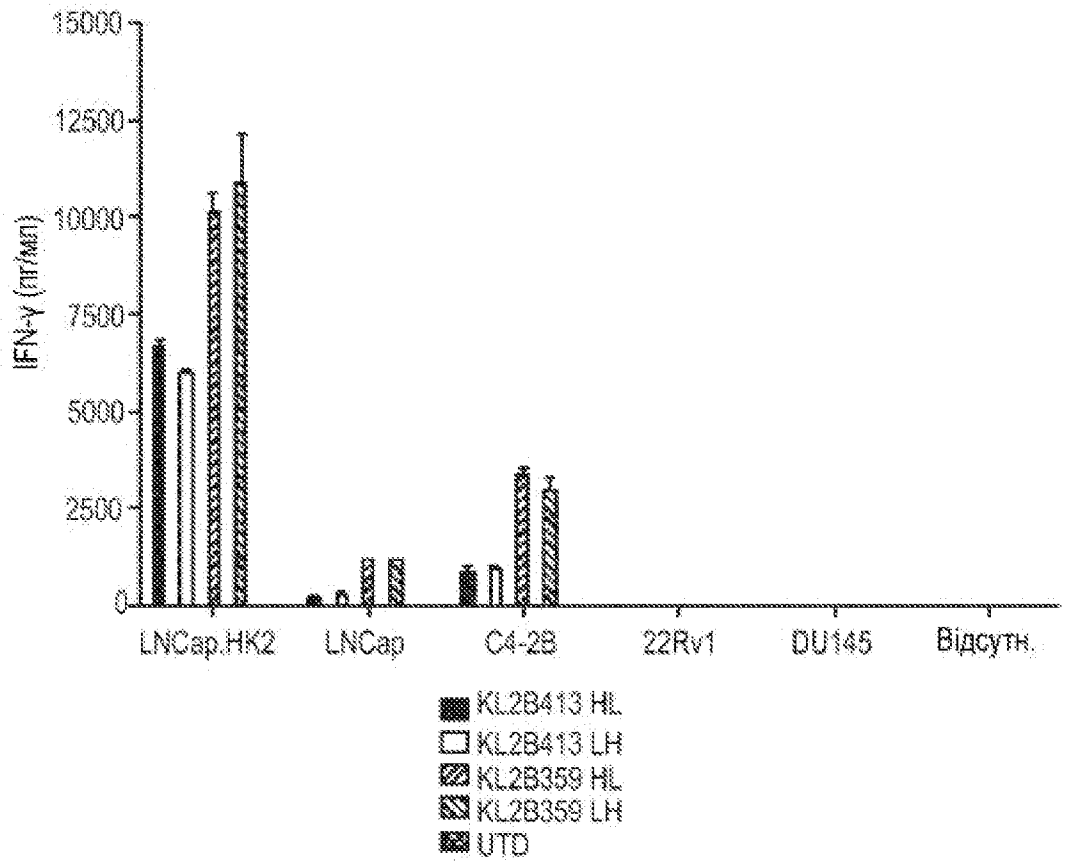
Фіг. 30



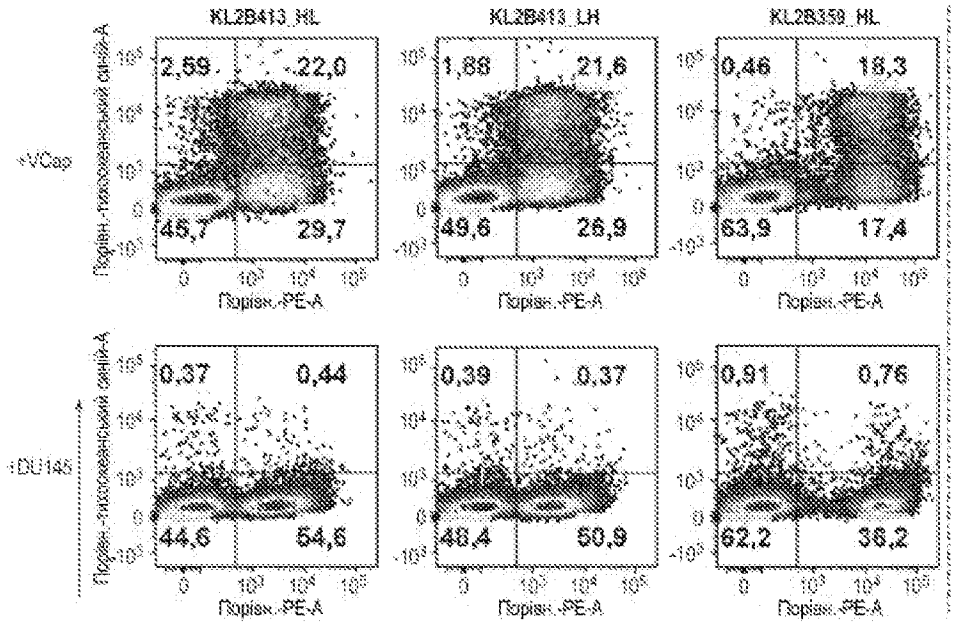
Фіг. 30 (продовження)


DU145 E : T = 1 : 1
Відсоток інгібування росту пухлинних клітин
0
-200
-400
-600
0
24
48
72
96
Час, що минув (год)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
Імітовані UTD

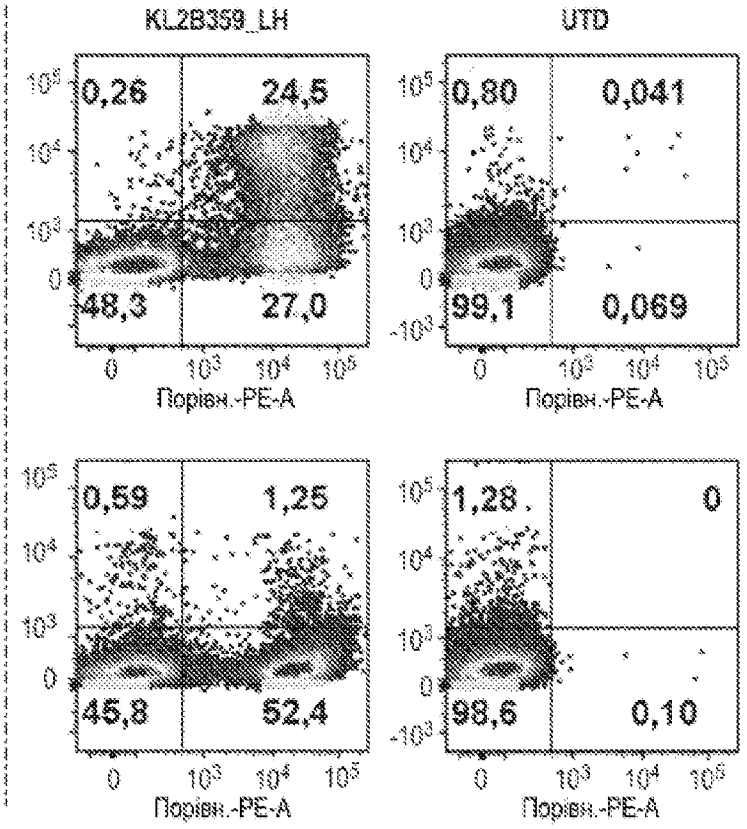
Фіг. 31


IFN-γ (пг/мл)
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
LNCap.HK2
LNCap
C4-2B
22Rv1
DU145
Відсутн.
KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD

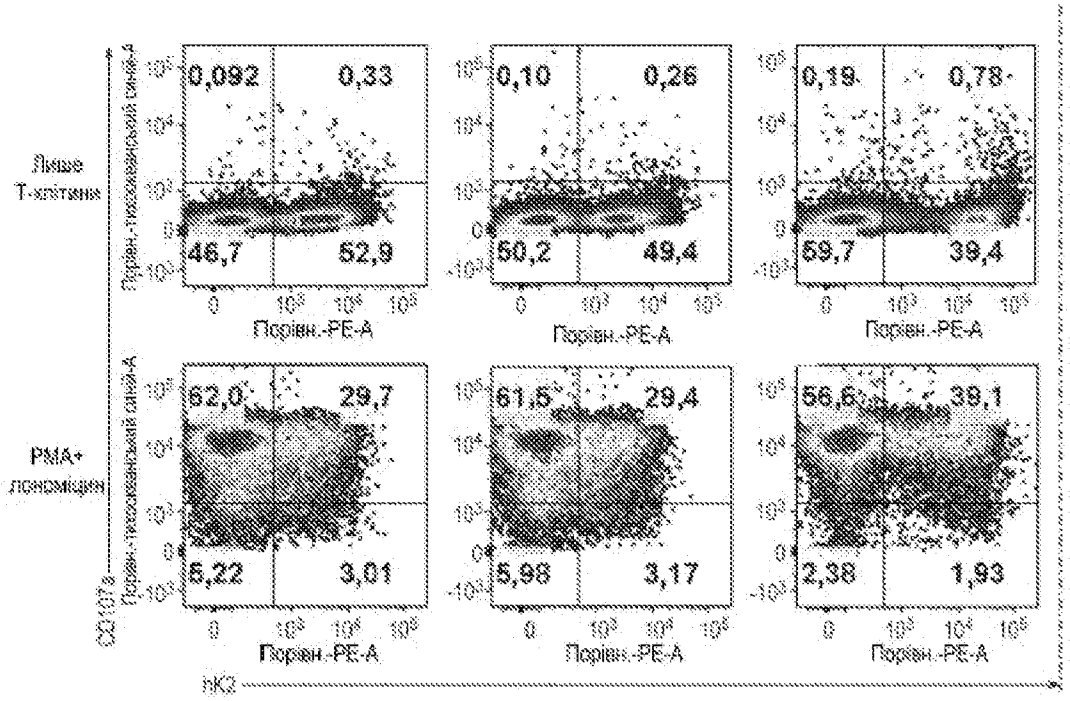
Фіг. 32



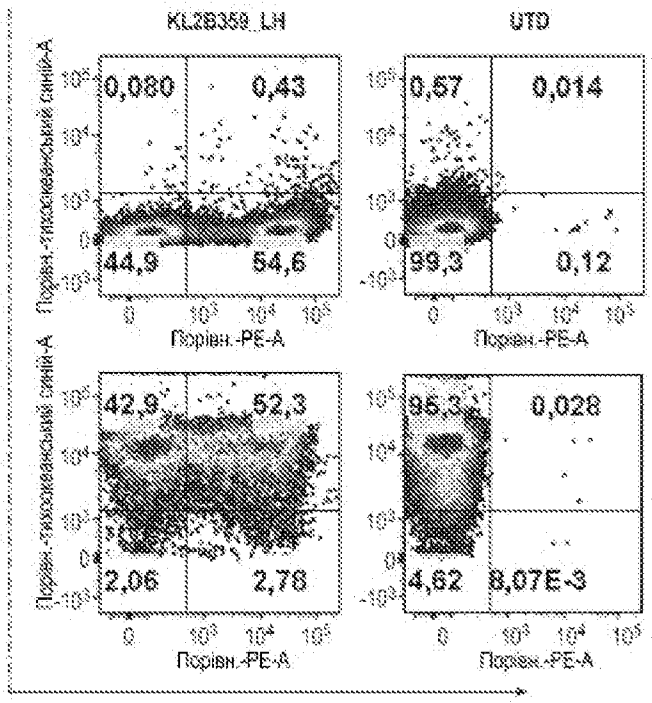
Фіг. 33A



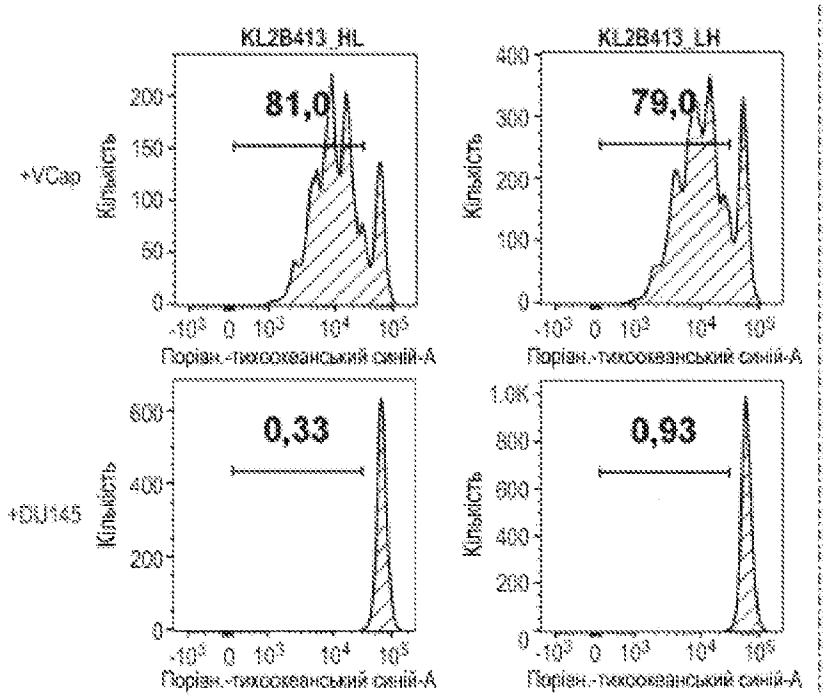
Фіг. 33A (продовження)



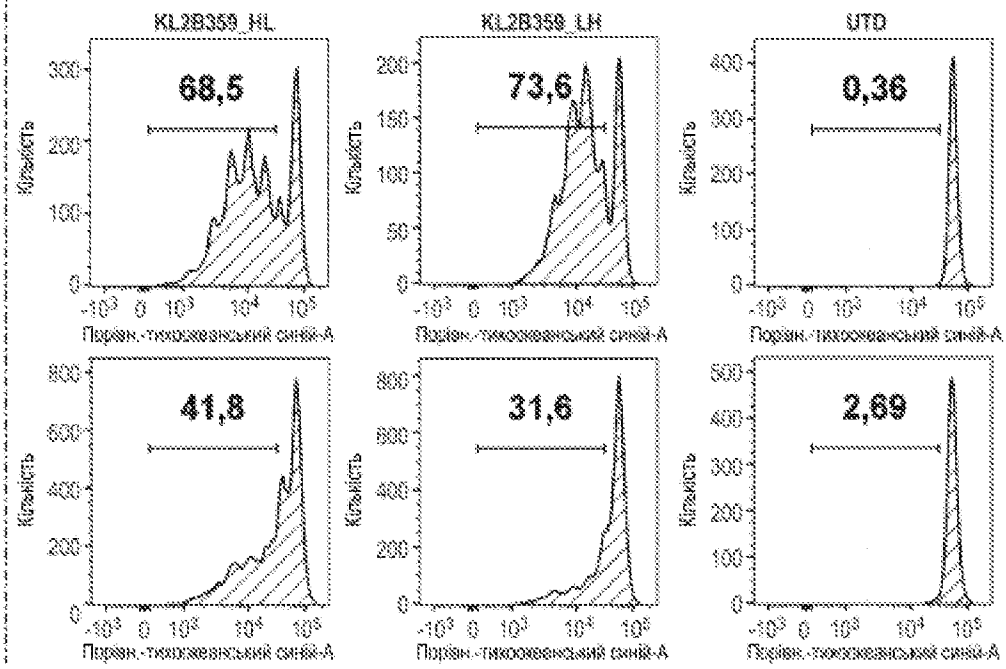
Фіг. 33B



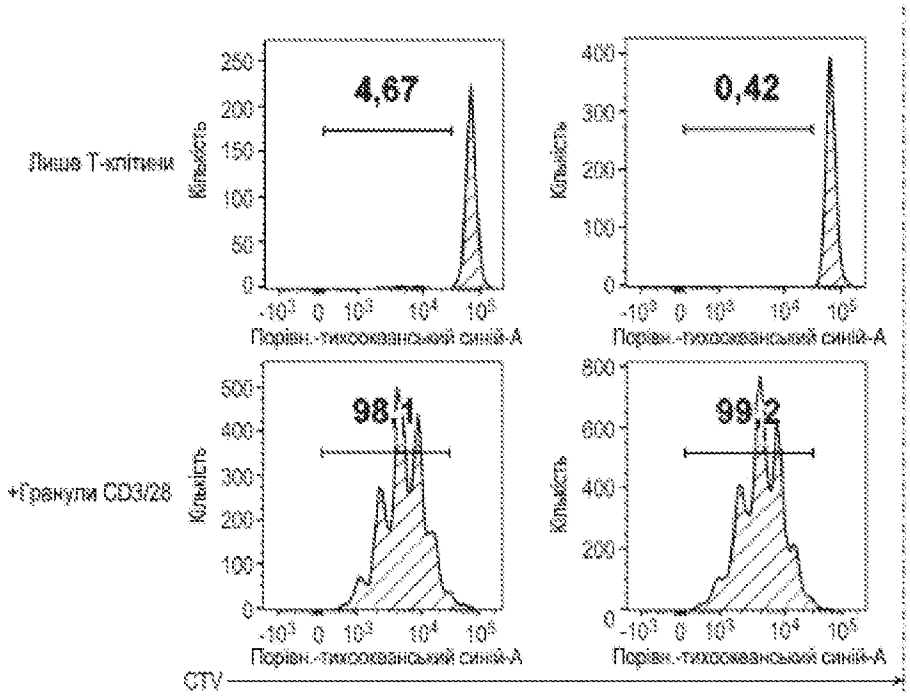
Фіг. 33B (продовження)



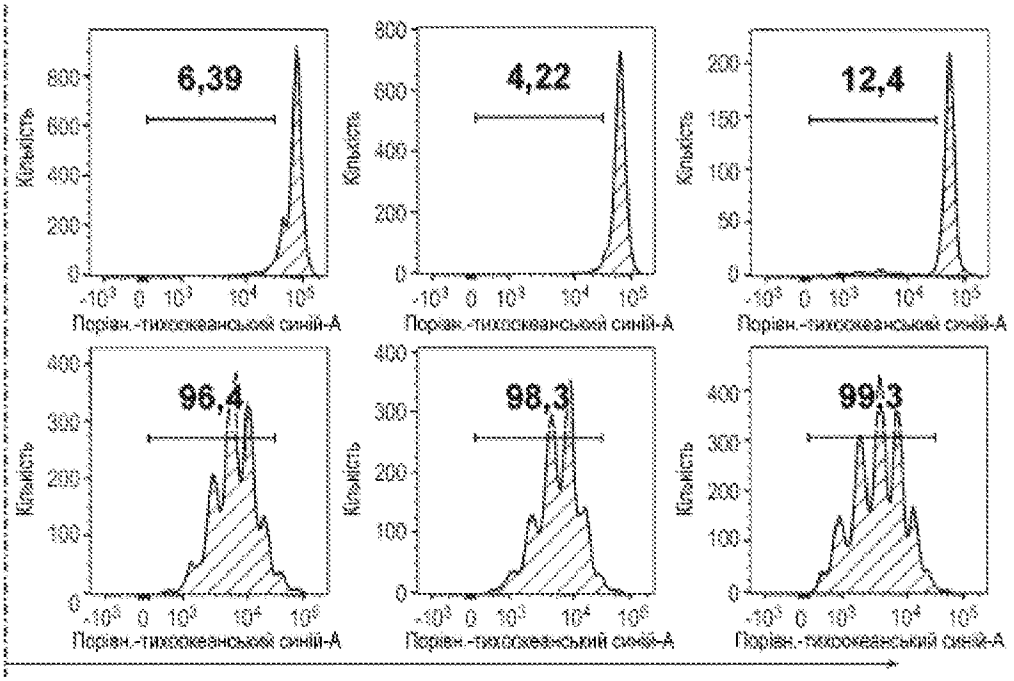
Фіг. 34A



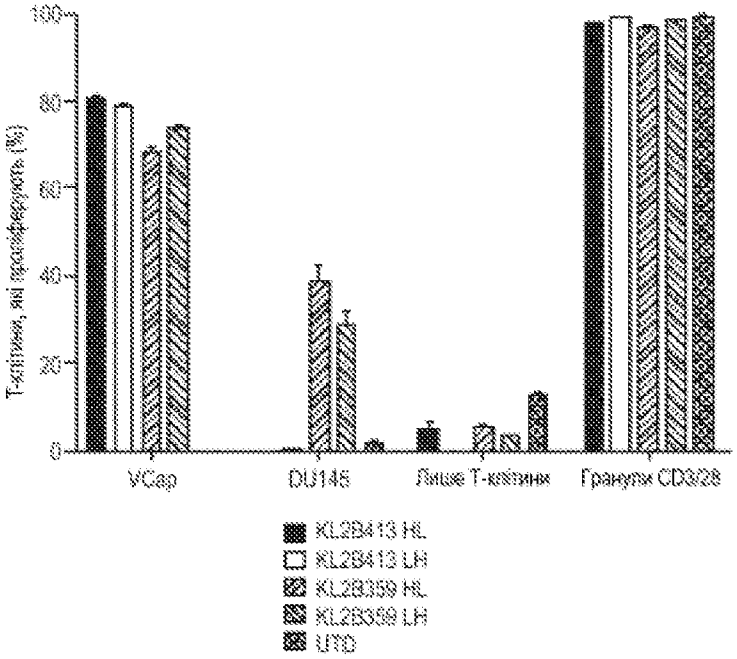
Фіг. 34A (продовження)



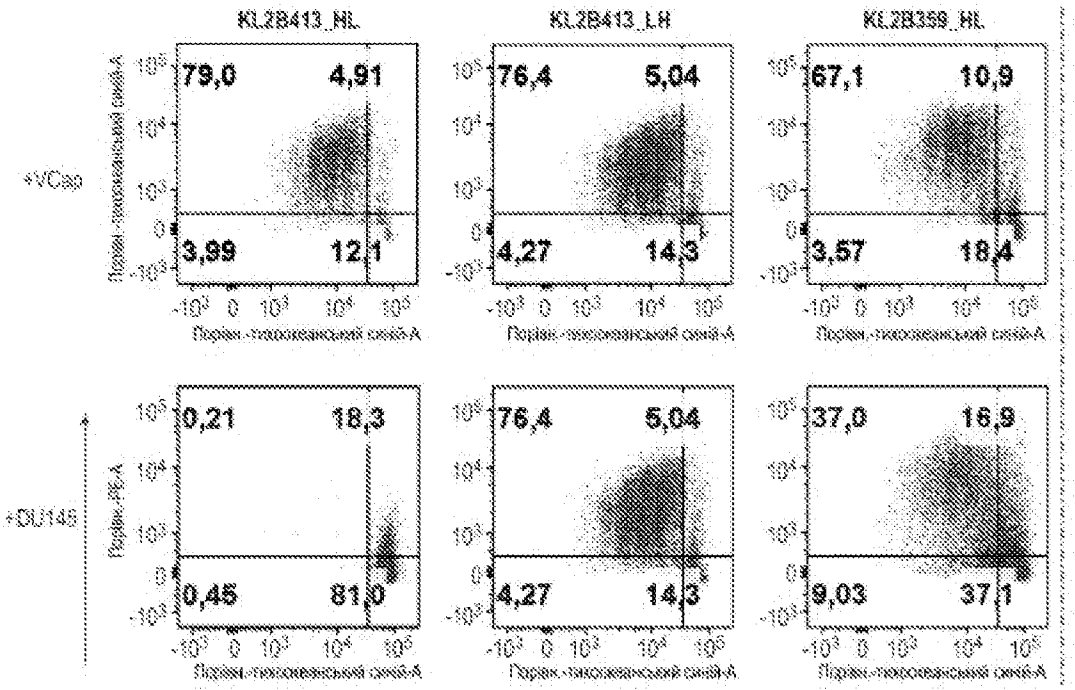
Фіг. 34B



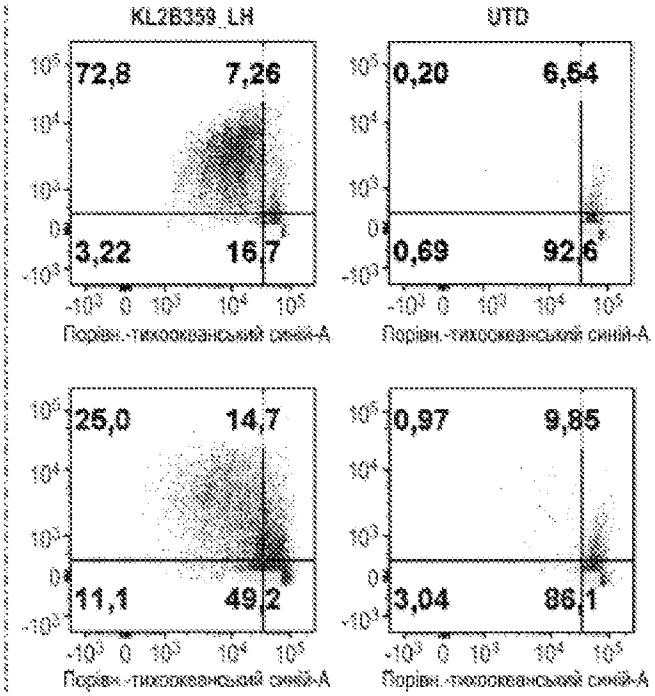
Фіг. 34B (продовження)



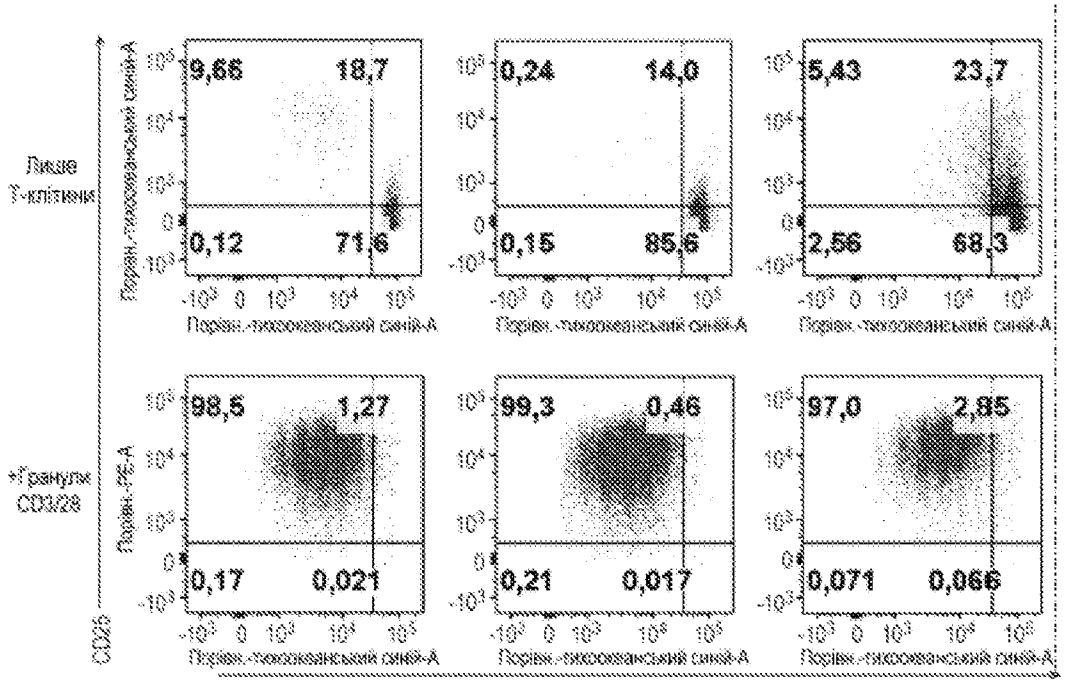
Фіг. 35



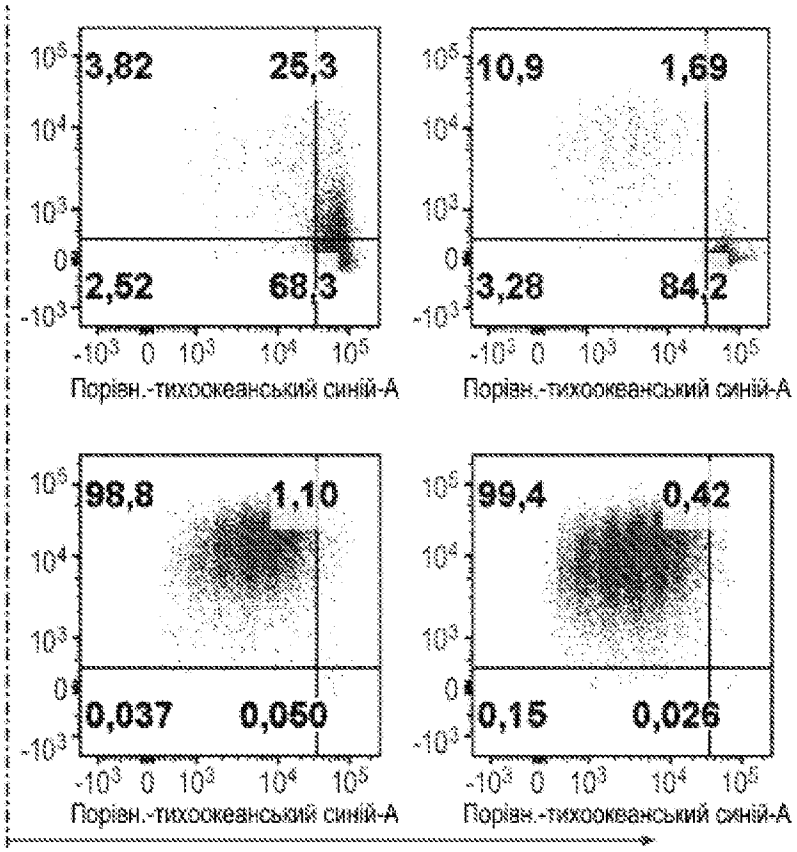
Фіг. 36А



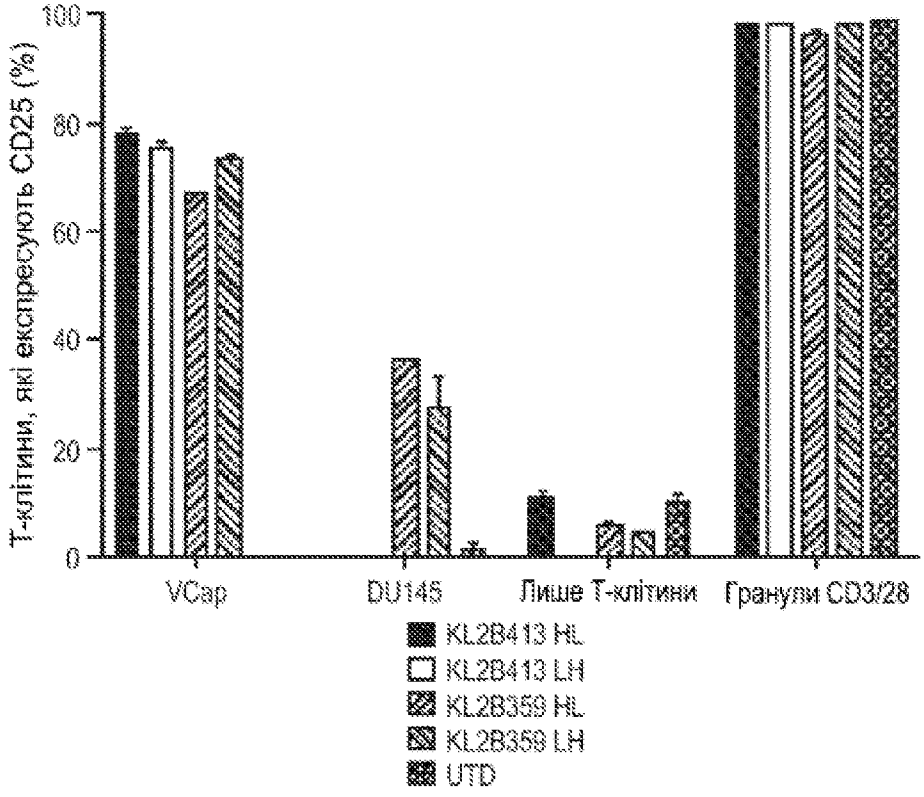
Фіг. 36A (продовження)



Фіг. 36B



Фіг. 36B (продовження)



Фіг. 37

Послідовність KL2B494 (важкий ланцюг)

QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYAMSWVRQA PGKGLEWVST
IGSSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTP
WYDYFDLWGQ GMDVWGQGTM VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVSVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS
LSPGK

Послідовність KL2B494 (легкий ланцюг)

SSELTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD
SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

Фіг. 38A

Послідовність KL2B467 (важкий ланцюг)

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAF
ISYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAHLP
YSGSYGATDY WGQGTQVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVSV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

Послідовність KL2B467 (легкий ланцюг)

QSVLTQPPSV SVAPGQTASI TCGGDNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDN
SDRPSGIPER FSGSNSGTTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHPVVF
GGGTKVTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH
EGSTVEKTVA PTECS

Фіг. 38B

Послідовність hu11B6 (важкий ланцюг)

QVQLQESGPG LVKPSDTLSL TCAVSGYSIS SDYAWNWIRQ PPGKGLEWIG
YISYSGSTTY NPSLKSRVTM SRDTSKNQFS LKLSSVTAVD TAVYYCATGY
YYGSGFWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

Послідовність hu11B6 (легкий ланцюг)

DIVLTQSPDS LAVSLGERAT INCKASESVE YFGTSLMHWY QQKPGQPPKL
LIYAASNRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQTRKVPY
TFGQGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

Фіг. 38C

Послідовність KL2B413 (важкий ланцюг)

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWMTWVRQP PGKGLEWVAN
IKQDGSEKYF VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARDG
NYDYTGHYG MDVWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPCSR STSESTAALG
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL
GTKTYTCNVD HKPSNTKVDK RVESKYGPPC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SQEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSQE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSRLTVDKSR WQEGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSLG
K

Послідовність KL2B413 (легкий ланцюг)

EIVLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASQGIS SYLSWYQQKP GKAPKLLIYA
TSTLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ LNSYPRTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

Фіг. 38D

Послідовність KL2B30 Fab біспецифічного KLCB80 (важкий ланцюг)

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SYYWSWIRQP PGKGLEWIGY
IYYSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCAGTYY
DWWFFDYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVSVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ
PREPQVYVLP PSREEMTKNQ VSLLCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYL
TWPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS
LSPG

Послідовність KL2B30 Fab біспецифічного KLCB80 (легкий ланцюг)

DIQMTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASQGIS SYLAWYQQKP GKAPKFLIYA
ASTLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ LNSYPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

Фіг. 38E

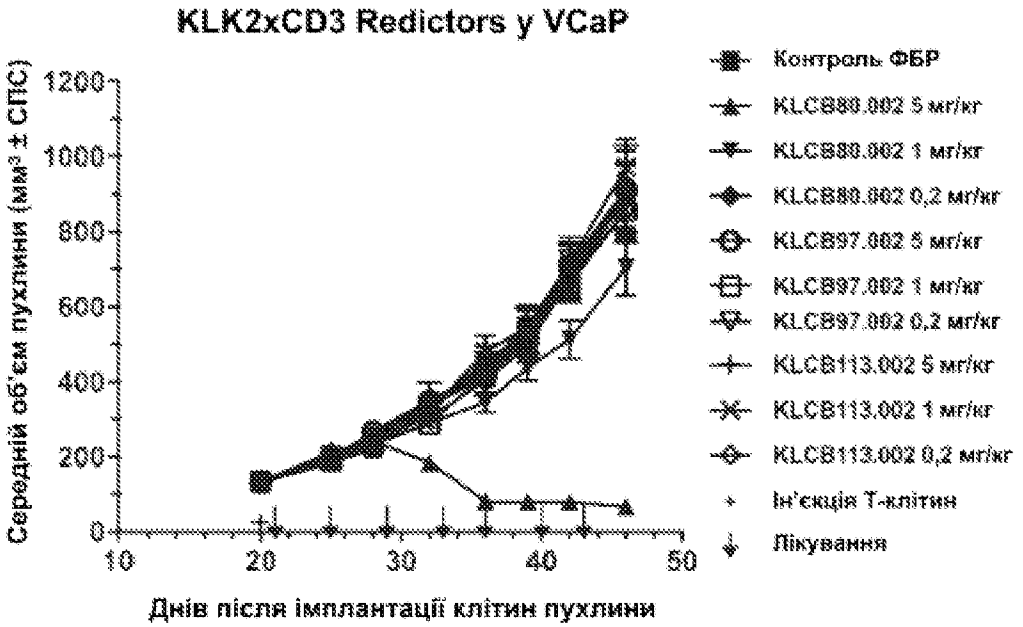
Послідовність KL2B353 Fab біспецифічного KLCB113 (важкий ланцюг)

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCVASGFTFS SYDIHWVRQA PGKGLEWVAI
ISYDGSKKDY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMDSLRVED SAVYSCARES
GHSTYYYGM DVWGQGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV SVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYVLPPS REEMTKNQVS LLCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYLTW
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
PG

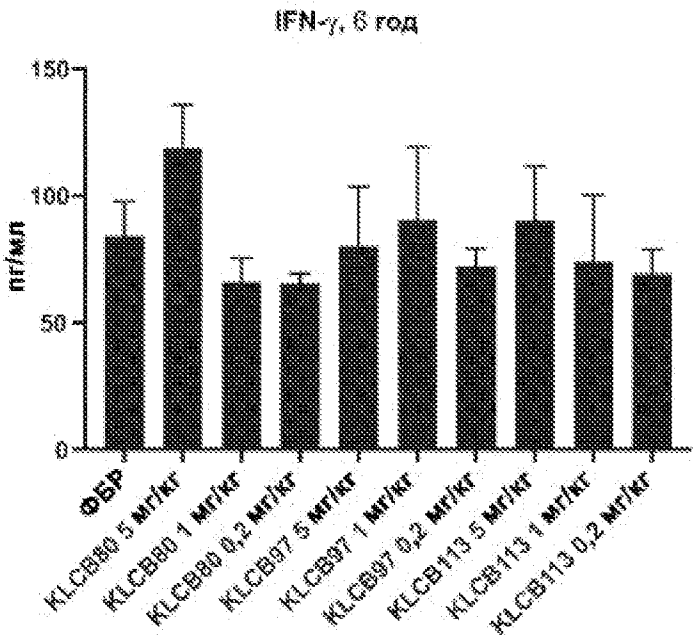
Послідовність KL2B353 Fab біспецифічного KLCB113 (легкий ланцюг)

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLAWYQQKP GKVPKFLIYA
ASTLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQK YNSAPYTFGQ
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

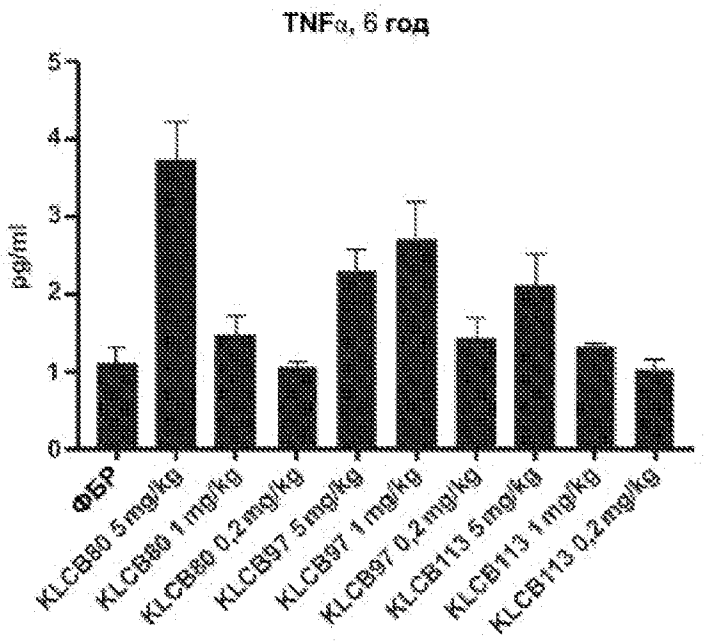
Фіг. 38F



Фіг. 39A



Фіг. 39B



Фіг. 39B(продовження)

Комп'ютерна верстка В. Мацело

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601