РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 749 110**(13) **C2**

(51) МПК
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07K 14/315 *(2021.02);* ***C07K 14/70532*** *(2021.02);* ***C07K 19/00*** *(2021.02);* ***C12N 15/09*** *(2021.02);* ***A61K 38/16*** *(2021.02);* ***C07K 2318/20*** *(2021.02);* ***C07K 2319/21*** *(2021.02);* ***C07K 2319/30*** *(2021.02)*

(21)(22) Заявка: **2018117862, 28.10.2016**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.10.2016

Дата регистрации:
04.06.2021

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
30.10.2015 EP 15192364.6;
24.02.2016 EP 16157154.2

(43) Дата публикации заявки: **02.12.2019** Бюл. № **34**

(45) Опубликовано: **04.06.2021** Бюл. № **16**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **30.05.2018**

(86) Заявка PCT:
EP 2016/076040 (28.10.2016)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2017/072280 (04.05.2017)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):
ВАЛЬБЕРГ Элисабет (SE),
ГУННЕРИУССОН Элин (SE)

(73) Патентообладатель(и):
АФФИБОДИ АБ (SE)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2014140366, 18.09.2014. WO 2015095418, 25.06.2015. PAKULA A.A. et al., Genetic analysis of protein stability and function, Annual review of genetics, 1989, V. 23, N. 1, p.289-310. ARNAU J. et al., Current strategies for the use of affinity tags and tag removal for the purification of recombinant proteins, Protein expression and purification,** (см. прод.)

(54) Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, конкретно к полипептидам, связывающимся с лигандом программируемой смерти 1 (PD-L1), и может быть использовано в медицине. Полученные PD-L1-связывающие полипептиды, содержащие последовательность $ERNX_4AAX_7EILX_{11}LPNLX_{16}X_{17}X_{18}QX_{20}WAFIWX_{26}LX_{28}D$, могут быть эффективно использованы в качестве диагностического или терапевтического агента PD-L1-ассоциированного расстройства. 11 н. и 24 з.п. ф-лы, 12 ил., 19 табл., 11 пр.

(56) (продолжение):
2006, V. 48, N. 1, p.1-13. БОРИСОВА Е. И. и др., Эволюция иммунотерапии рака почки, Эффективная фармакотерапия, 2014, N. 47, c.28-31. TOKURIKI N. ET AL., Stability effects of mutations and protein evolvability, Curr. Opin. Struct. Biol., 2009, v.19, n.5, p.596-604. KONTERMANN R. E. et al., Bispecific antibodies, Drug Discovery

RU 2749110 C2

RU 2749110 C2

Today, 2015, V. 7, N. 20, p.838-847. REYNOSO E. D. et al., Intestinal tolerance is converted to autoimmune enteritis upon PD-1 ligand blockade, The Journal of Immunology, 2009, V. 182, N. 4, p.2102-2112. OU D. L. et al., Development of a PD-L1-expressing orthotopic liver cancer model: implications for immunotherapy for hepatocellular carcinoma, Liver cancer, 2019, V. 8, N. 3, p.155-171. SHEN B. Q. et al., Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates, Nature biotechnology, 2012, V. 30, N. 2, p.184-189. ZHAO J. et al., Antigen binding allosterically promotes Fc receptor recognition, MAbs, 2019, V. 11, N. 1, p.58-74. MOREIRA I. S. et al., Hot spots—A review of the protein-protein interface determinant amino-acid residues, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 2007, V. 68, N. 4, p.803-812.

RU 2749110 C2

RU 2749110 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 749 110**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07K 14/315 *(2021.02);* ***C07K 14/70532*** *(2021.02);* ***C07K 19/00*** *(2021.02);* ***C12N 15/09*** *(2021.02);* ***A61K 38/16*** *(2021.02);* ***C07K 2318/20*** *(2021.02);* ***C07K 2319/21*** *(2021.02);* ***C07K 2319/30*** *(2021.02)*

(21)(22) Application: **2018117862, 28.10.2016**

(24) Effective date for property rights:
28.10.2016

Registration date:
04.06.2021

Priority:
(30) Convention priority:
30.10.2015 EP 15192364.6;
24.02.2016 EP 16157154.2

(43) Application published: **02.12.2019** Bull. № **34**

(45) Date of publication: **04.06.2021** Bull. № **16**

(85) Commencement of national phase: **30.05.2018**

(86) PCT application:
EP 2016/076040 (28.10.2016)

(87) PCT publication:
WO 2017/072280 (04.05.2017)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):
WAHLBERG Elisabet (SE),
GUNNERIUSSON Elin (SE)

(73) Proprietor(s):
AFFIBODY AB (SE)

RU 2749110 C2

(54) NEW POLYPEPTIDE WITH AFFINITY FOR PD-L1

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to the field of biotechnology, specifically to polypeptides that bind to the programmed death ligand 1 (PD-L1), and can be used in medicine.

EFFECT: resulting PD-L1-binding polypeptides containing the following sequence - ERNX_4AAX_7EIX_{11}LPN$X_{16}X_{17}X_{18}$QX_{20}WAFI$X_{26}X_{28}$D, can be effectively used as a diagnostic or therapeutic agent for PD-L1-associated disorder.

35 cl, 12 dwg, 19 tbl, 11 ex

RU 2749110 C2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к классу сконструированных полипептидов, обладающих аффинностью связывания с лигандом программируемой смерти 1 (далее упоминаемым как PD-L1). Настоящее изобретение также относится к применению такого PD-L1-связывающего полипептида в качестве терапевтического, прогностического и/или диагностического агента.

Предшествующий уровень техники

В нормальных физиологических условиях иммунные контрольные точки имеют решающее значение для поддержания аутотолерантности (то есть для предупреждения аутоиммунных нарушений) и для модулирования иммунного ответа для защиты от повреждений тканей, когда иммунная система реагирует на патогенные инфекции. Иногда опухолевые клетки могут кооптировать некоторые пути иммунного контроля, чтобы избежать механизмов иммунного надзора. Поэтому ингибирование иммунных контрольных точек стало перспективным подходом к иммунотерапии рака. Двумя иммунными контрольными рецепторами, наиболее активно изучаемыми в данном контексте, являются антиген цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4; также известный как CD152) и белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1; также известный как CD279), которые регулируют иммунный ответ на разных уровнях. Если CTLA4 главным образом регулирует иммунные ответы на ранних стадиях активации Т-клеток, то PD-1 главным образом ограничивает активность Т-клеток в эффекторной фазе в тканях и опухолях (Pardoll, 2012, Nat. Rev. Cancer, 12:252-64).

PD-1 имеет два известных лиганда: лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1; также известный как человеческий гомолог B7 1, B7-H1, или кластер дифференцировки 274, CD274) и лиганд программируемой смерти 2 (PD-L2; также известный как B7-DC и CD273). Оба лиганда относятся к суперсемейству иммуноглобулина B7 и представляют собой трансмембранные гликопротеины типа I, состоящие из внеклеточных доменов IgC-и IgV-типа. Однако недавно сообщалось, что PD-L1 и PD-L2, а также PD-1, также существуют в растворимых формах, в дополнение к связанной с мембраной. PD-L1 и PD-L2 обладают примерно 40% идентичностью аминокислотных остатков. В то время как экспрессия PD-L2 в основном ограничена антигенпредставляющими клетками, PD-L1 экспрессируется как в гемопоэтических, так и в негемопоэтических клетках. Высокая экспрессия PD-L1 в опухоли ассоциируется с повышенной агрессивностью и худшим прогнозом (Dai et al., 2014, Cellular Immunology, 290:72-79).

Клиническая значимость направленных путей иммунного контроля была продемонстрирована с несколькими моноклональными антителами, ингибирующими CTLA-4, PD-1 и PD-L1, которые работают путем восстановления защитных иммунных реакций на опухолевые клетки. Анти-CTLA-4 антитело ипилимумаб (Yervoy®, Bristol Myers Squibb) было одобрено FDA в 2011 для лечения пациентов с метастатической меланомой, где продолжительный ответ наблюдался у 10-15% пациентов. Однако ипилимумаб ассоциирован с токсичностями, связанными с иммунитетом, возможно из-за его роли в начальной фазе иммунного ответа, посредством чего также оказывается воздействие на нормальные ткани. Более безопасный подход может заключаться в нацеливании PD-1/PD-L1 пути на селективное восстановление противоопухолевого иммунитета в микроокружении опухоли. Ингибирование пути PD-1/PD-L1 продемонстрировало продолжительный ответ у 30-35% пациентов с меланомой на поздней стадии, что привело в 2014 году к одобрению FDA анти-PD-1 антител пембролизумаб (ранее ламбролизумаб; Keytruda®, Merck) и ниволумаб (Bristol Myers Squibb and Ono Pharmaceutical) (Shin and Ribas, 2015, Curr. Opin. Immunol., 33:23-35; Philips

and Atkins, 2015, International Immunology, 27:39-46). Первым антителом, направленным на PD-L1, прошедшим клинические испытания, было MDX-1105, которое оценивали в Фазе I исследования у пациентов с солидными опухолями на поздней стадии, включающими меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), колоректальный рак, рак почек, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак желудка и рак молочной железы (Momtaz and Postow, 2014, Pharmgenomics Pers Med. 7:357-65). Результаты продемонстрировали потенциальные преимущества блокады PD-L1. Другие антитела против PD-L1, которые в настоящее время находятся в Фазе III клинических испытаний, включают атезолизумаб (MDPL3280A, Genentech), дурвалумаб (MEDI4736, Medlmmune/Astra Zeneca, Celgene) и авелумаб (MSB0010718C, EMD Serono, Pfizer).

Для повышения эффективности и увеличения числа пациентов, которые отвечают на иммунотерапию, может быть полезным нацелить противоопухолевый иммунный ответ на несколько уровней. Это может быть достигнуто с помощью синергических комбинаций. Например, доклинические исследования комбинирования антител, блокирующих CTLA-4 и PD-1 (ипилимумаб и ниволумаб), продемонстрировали превосходную противоопухолевую активность, но с токсичностью, аналогичной анти-CTLA-4 монотерапии (Shin and Ribas, 2015, выше). Кроме того, предполагается, что PD-L1 является потенциальным биомаркером из-за его обилия в микроокружении опухоли и потому что опухолевая экспрессия PD-L1 имеет сильную взаимосвязь с ответом на анти-PD-1/PD-L1 терапию.

Высокая распространенность рака и инфекционных заболеваний, вместе с высокой неудовлетворенной потребностью в медицине, требует разработки новых способов лечения. Поскольку уровень проникновения в ткани отрицательно связан с размером молекулы, то относительно большая молекула антитела по своей природе имеет плохое распределение в тканях и плохую проникающую способность.

Таким образом, использование моноклональных антител не всегда оптимально для терапии и существует постоянная потребность в предложении агентов с высокой аффинностью к PD-L1. Также большой интерес представляет предложение применения таких молекул в лечении, диагностике и прогнозировании PD-L1-ассоциированных расстройств.

Краткое изложение сущности изобретения

Задачей настоящего изобретения является предложение новых PD-L1-связывающих агентов, которые можно, например, использовать для терапевтического, прогностического и диагностического применений.

Задачей настоящего изобретения является предложение нового мультиспецифического агента, такого как биспецифический агент, который обладает аффинностью к PD-L1 и по меньшей мере к одному дополнительному антигену.

Задачей настоящего изобретения является предложение молекулы, обеспечивающей эффективную терапию, например, различных форм рака и инфекционных заболеваний, при уменьшении вышеупомянутых и других недостатков современных препаратов.

Задачей настоящего изобретения является предложение молекулы, пригодной для прогностических и диагностических применений, например прогностического и диагностического применения в отношении различных форм рака и инфекционных заболеваний.

Эти и другие задачи, которые очевидны специалисту из настоящего изобретения, решают разные аспекты изобретения, как заявлено в прилагаемой формуле изобретения и как в общем виде раскрыто в данном описании изобретения.

Таким образом, в первом аспекте изобретения предложен PD-L1-связывающий

полипептид, содержащий PD-L1-связывающий мотив BM, где мотив состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из:

1) $ERNX_4AAX_7EIL\ X_{11}LPNLX_{16}X_{17}X_{18}QX_{20}\ WAFIWX_{26}LX_{28}D$

где, независимо друг от друга,

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_7 выбран из A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W и Y;

X_{11} выбран из A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q, R и S;

X_{18} выбран из A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, L, N, Q, R, T, V и Y;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A, D и E;

и

2) аминокислотной последовательности, которая обладает по меньшей мере 96% идентичностью с последовательностью, определенной в (1).

Приведенное выше определение класса последовательностей, родственных PD-L1-связывающим полипептидами, основано на статистическом анализе случайных полипептидных вариантов родительского каркаса, которые были выбраны для их взаимодействия с PD-L1 в экспериментах по выбору. Идентифицированный PD-L1-связывающий мотив или “BM" соответствует целевой связывающей области родительского каркаса, причем эта область представляет собой две альфа-спирали в трехспиральном комплексе белкового домена. В родительском каркасе разные аминокислотные остатки двух спиралей BM образуют связывающую поверхность для взаимодействия с константной Fc-частью антител. В настоящем изобретении случайные вариации остатков поверхности связывания и последующий выбор вариантов заменил способность Fc-взаимодействия способностью взаимодействовать с PD-L1.

Как понятно специалисту, функция любого полипептида, такая как PD-L1-связывающая способность полипептида по настоящему изобретению, зависит от третичной структуры этого полипептида. Поэтому можно внести незначительные изменения в последовательность аминокислот в полипептиде, не влияя на его функцию. Таким образом, изобретение охватывает модифицированные варианты PD-L1-связывающего полипептида, которые сохранили характеристики связывания с PD-L1.

Таким образом, настоящее изобретение включает PD-L1-связывающий полипептид, содержащий аминокислотную последовательность с 96% или более идентичностью с полипептидом, как определено в 1). Например, возможно, что аминокислотный остаток, относящийся к определенной функциональной группе аминокислотных остатков (например гидрофобный, гидрофильный, полярный и т.д.), может быть заменен другим аминокислотным остатком из той же функциональной группы.

В некоторых воплощениях такие изменения могут быть сделаны в любом положении последовательности PD-L1-связывающего полипептида, как описано здесь. В других воплощениях такие изменения могут быть сделаны в невариабельных положениях, а также обозначенных каркасных аминокислотных остатках. В таких случаях изменения не допускаются в вариабельных положениях. В других воплощениях такие изменения могут быть сделаны только в вариабельных положениях. Согласно одному определению таких "вариабельных положений", они представляют собой положения, обозначенные

как "X" в последовательности (1), как определено выше. Согласно другому определению "вариабельные положения" представляют собой такие положения, которые рандомизированы в библиотеке выбора Z-вариантов до отбора и могут, таким образом, представлять собой положения 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 17, 18, 20, 21, 25 и 28 в последовательности (1), как показано в примере 1.

Термин "% идентичности", используемый в описании, может быть, например, рассчитан следующим образом. Искомую последовательность выравнивают с целевой последовательностью с использованием алгоритма CLUSTAL W (Thompson et al., (1994) Nucleic Acids Research, 22: 4673-4680). Сравнение производят в окне, соответствующем самой короткой из выровненных последовательностей. Самая короткая из выровненных последовательностей может в некоторых случаях быть целевой последовательностью. В других случаях искомая последовательность может составлять кратчайшую из выровненных последовательностей. Сравнивают аминокислотные остатки в каждом положении и процент положений в искомой последовательности, имеющих идентичные соответствия в целевой последовательности, указывают как % идентичности.

В другом воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, где в последовательности (1)

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_7 выбран из E, F, H, N, Q, S, T, V, W и Y;

X_{11} выбран из A, D, H, L, Q, R, T, V, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q, R и S;

X_{18} выбран из A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, L, Q, R, T, V и Y;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A, D и E.

В другом воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, где в последовательности (1)

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_7 выбран из A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W и Y;

X_{11} выбран из A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q, R и S;

X_{18} выбран из A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, L, N, Q, R, T, V и Y;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A, D и E.

В еще одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, где в последовательности (1)

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T и V;

X_7 выбран из F, H, Q и Y;

X_{11} выбран из H, Q, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q и S;

X_{18} выбран из A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, Q, R и V;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A и D.

При использовании здесь "X_n" и "X_m" применяют для указания аминокислот в положениях n и m в последовательности (1), как определено выше, где n и m представляют собой целые числа, которые указывают положение аминокислоты в указанной последовательности, при подсчете от N-конца указанной последовательности. Например, X_3 и X_7 указывают аминокислоту в положении три и семь соответственно, от N-конца последовательности (1).

В воплощениях в соответствии с первым аспектом предложены полипептиды, где X_n в последовательности (1) независимо выбран из группы возможных остатков в соответствии с Таблицей 1. Специалисту в данной области понятно, что X_n может быть выбран из любой из перечисленных групп возможных остатков и что этот выбор не зависит от выбора аминокислот в X_m, где $n \neq m$. Таким образом, любой из перечисленных возможных остатков в положении X_n в Таблице 1 может быть независимо объединен с любым из перечисленных возможных остатков в любом другом вариабельном положении в Таблице 1.

Специалисту в данной области будет понятно, что таблицу 1 следует читать следующим образом:

В одном воплощении согласно первому аспекту предложен полипептид, где аминокислотный остаток "X_n" в последовательности (1) выбран из "Возможных остатков". Таким образом, в таблице 1 раскрыто несколько специфических и конкретных воплощений первого аспекта настоящего изобретения. Например, в одном воплощении согласно первому аспекту предложен полипептид, где X_4 в последовательности (1) выбран из A, D, E, I, K, L, N, Q, S и T, и в другом воплощении согласно первому аспекту предложен полипептид, где X_4 в последовательности (1) выбран из A, D, E, I, K, Q, S и T. Во избежание сомнений перечисленные воплощения могут быть еще свободно объединены в других воплощениях. Например, одно такое комбинированное воплощение представляет собой полипептид, в котором X_4 выбран из A, D, E, I, K, Q, S и T, в то время как X_7 выбран из F, H, Q и Y, а X_{18} выбран из A, L, K и S.

Таблица 1

X_n	Возможные остатки
X_4	A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T и V
X_4	A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S и T
X_4	A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, S и T
X_4	A, D, E, K, L, N, Q, S и T
X_4	A, D, E, I, K, L, N, Q, S и T
X_4	A, D, E, K, L, N, Q и S
X_4	A, D, E, I, K, Q, S и T

X_n	Возможные остатки
X_4	A, E, K, L, N, Q и S
X_4	E, I, K, L, N, Q, S и T
X_4	A, D, K, L, N и S
X_4	A, K, L, N и S
X_4	A, D, E, Q и S
X_4	A, D, E, K и S
X_4	A, K, L и S
X_4	A, D, E и S
X_4	A, E, Q и S
X_4	A, E, K и S
X_4	L, N, S и T
X_4	L, S и T
X_4	A, D и K
X_4	A, E и S
X_4	A, E и K
X_4	A, D
X_4	A, K
X_4	D, K
X_4	A, E
X_4	A, S
X_4	E, S
X_4	E, K
X_4	L, S
X_4	L, T
X_4	S, T
X_4	E
X_4	A
X_4	D
X_4	K
X_4	S
X_4	L
X_4	T

X_n	Возможные остатки
X_7	E, F, H, N, Q, S, T, V, W и Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, V, W и Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, T, V и Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, T, W и Y
X_7	E, F, H, Q, S, T, V, W и Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, V и Y
X_7	E, F, H, N, Q, S и Y
X_7	E, F, H, Q, S и Y
X_7	E, F, H, Q и Y
X_7	F, H, Q и Y
X_7	F, Q и Y
X_7	H, Q и Y
X_7	F, Y
X_7	F, Q
X_7	Q, Y
X_7	F
X_7	Q
X_7	Y
X_7	H
X_{11}	A, D, E, F, H, K, N, Q, R, S, T, W и Y
X_{11}	D, E, F, H, K, N, Q, R, S, T, W и Y
X_{11}	D, E, H, K, N, Q, R, S, T, W и Y
X_{11}	E, H, K, N, Q, R, S, T, W и Y
X_{11}	E, H, K, N, Q, S, T, W и Y
X_{11}	E, H, K, N, Q, W и Y
X_{11}	A, D, H, L, Q, R, T, V, W и Y
X_{11}	H, Q, W и Y
X_{11}	Q, Y
X_{11}	W, Y

X_n	Возможные остатки
X_{11}	H, Y
X_{11}	H
X_{11}	Y
X_{16}	N
X_{16}	T
X_{17}	A, H, K, N, Q и S
X_{17}	A, K, N, Q, R и S
X_{17}	A, K, N, Q и S
X_{17}	A, N, Q и S
X_{17}	K, N, Q и S
X_{17}	N, Q и S
X_{17}	N, Q
X_{17}	N, S
X_{17}	N
X_{17}	Q
X_{17}	S
X_{18}	A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y
X_{18}	A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T и Y
X_{18}	A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, и Y
X_{18}	A, E, G, H, K, L, N, Q, R и S
X_{18}	A, E, G, K, N, Q, R и S
X_{18}	A, G, H, L, N, Q, S и Y
X_{18}	A, G, N, Q и S
X_{18}	A, H, Q и S
X_{18}	A, H и Q
X_{18}	A, L, K и S
X_{18}	A, K, Q и S
X_{18}	A, Q и S
X_{18}	A, G

X_n	Возможные остатки
X_{18}	A, Q
X_{18}	A
X_{18}	Q
X_{18}	G
X_{18}	S
X_{18}	H
X_{20}	H, I, K, L, Q, R, T, V и Y
X_{20}	H, I, K, L, Q, R, V и Y
X_{20}	H, I, K, Q, R и V
X_{20}	H, I, K и R
X_{20}	H, I и K
X_{20}	H, K и R
X_{20}	K и R
X_{20}	I, K
X_{20}	I, H
X_{20}	H, K
X_{20}	H
X_{20}	I
X_{20}	K
X_{20}	R
X_{26}	K
X_{26}	S
X_{28}	A, D
X_{28}	A, E
X_{28}	D, E
X_{28}	A
X_{28}	D
X_{28}	E

В одном конкретном воплощении согласно первому аспекту предложен полипептид,

где в последовательности (1) выполнено по крайней мере четыре из семи условий I-VII:

I. X_7 выбран из F, H, Q и Y;

II. X_{11} выбран из H и Y;

III X_{16} представляет собой T;

IV. X_{17} выбран из N, Q и S;

V. X_{20} выбран из H, I, K и R;

VI. X_{26} представляет собой K; и

VII. X_{28} представляет собой A или D.

В одном воплощении в последовательности (1) выполнено по меньшей мере пять из семи условий I-VII, например по меньшей мере шесть из семи условий I-VII. В одном конкретном воплощении в последовательности (1) выполнены все семь условий I-VII.

В некоторых воплощениях PD-L1-связывающего полипептида согласно первому аспекту $X_7X_{11}X_{20}$ выбран из FYK и YYK. В некоторых воплощениях $X_{11}X_{17}X_{20}$ выбран из YNK и YQK. В некоторых воплощениях $X_{11}X_{18}X_{20}$ представляет собой YAK.

Как подробно описано в следующем ниже экспериментальном разделе, выбор вариантов PD-L1-связывающего полипептида привел к идентификации ряда отдельных последовательностей PD-L1-связывающего мотива (BM). Эти последовательности составляют отдельные воплощения последовательности (1) согласно данному аспекту. Последовательности отдельных PD-L1-связывающих мотивов соответствуют аминокислотным положениям 8-36 в SEQ ID NO: 1-808, представленным на Фиг. 1. Следовательно, в одном воплощении PD-L1-связывающего полипептида в соответствии с этим аспектом, последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-808. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 774-796, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 774-787. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 775, 776, 779-781 и 784-786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 780, 781, 784 и 786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781 и 784, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 784, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 781, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 776, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 781, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 784. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774, 775 и 780-786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 775, 780, 781, 784 и 786. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 17, 776 и 781, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2 и 776. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 776. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной

из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3-8, 11, 13, 16, 18, 20, 22, 23, 43 и 73. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-24. Например, в одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-16, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, 7, 9 и 10. В другом воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3-6, 9-10, 12-21, 23 и 24, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 4-6, 9, 14 и 18-21. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12, 14 и 17-21. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12 и 17, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-5 и 17, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2 и 17. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 9, 14 и 18-21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5, 18 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5 и 21. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1 и 2. В одном воплощении последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO: 21.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения, BM, как определено выше, "образует часть" трехспирального комплекса белкового домена. Под этим следует понимать, что последовательность BM "встроена в" или "привита на" последовательность исходного трехспирального комплекса домена, так что BM заменяет аналогичный структурный мотив в исходном домене. Например, без ограничения какой-либо теорией, считается, что BM образует две из трех спиралей трехспирального комплекса и может, следовательно, заменять такой двухспиральный мотив в любом трехспиральном комплексе. Как понятно специалисту, замена двух спиралей трехспирального комплекса домена двумя спиралями BM должна быть осуществлена так, чтобы не влиять на основную структуру полипептида. То есть общая укладка Cα остова полипептида согласно этому воплощению изобретения по существу такая же, что и у трехспирального комплекса белкового домена, часть которого он образует, например часть, имеющую такие же элементы вторичной структуры в том же порядке и т.д. Таким образом, BM по настоящему изобретению "образует часть" трехспирального комплекса домена, если полипептид согласно этому воплощению имеет такую же укладку, что и исходный домен, что подразумевает, что основные структурные свойства являются общими, что приводит к аналогичному спектру CD (спектру кругового дихроизма). Специалист имеет представление о других параметрах, которые являются релевантными.

В конкретных воплощениях PD-L1-связывающий мотив {BM), таким образом, образует часть трехспирального комплекса белкового домена. Например, BM может по существу составлять две альфа-спирали с соединительной петлей в пределах указанного трехспирального комплекса белкового домена. В конкретных воплощениях

указанный трехспиральный комплекс белкового домена выбран из доменов бактериальных рецепторных белков. Неограничивающие примеры таких доменов представляют собой пять разных трехспиральных доменов белка A из Staphylococcus aureus, такие как домен B и его производные. В некоторых воплощениях трехспиральный комплекс белкового домена представляет собой вариант белка Z, который происходит от домена B стафилококкового белка A (Wahlberg E et al., 2003, PNAS 100(6):3185-3190).

В некоторых воплощениях, где PD-L1-связывающий полипептид, как описано здесь, образует часть трехспирального комплекса белкового домена, PD-L1-связывающий полипептид может содержать модуль связывания (BMod), аминокислотная последовательность которого выбрана из:

3) K-*[BM]*-DPSQSX$_a$X$_b$LLX$_c$ EAKKLX$_d$X$_e$X$_f$Q;

где

[BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в данном описании;

X$_a$ выбран из A и S;

X$_b$ выбран из N и E;

X$_c$ выбран из A, S и C;

X$_d$ выбран из E, N и S;

X$_e$ выбран из D, E и S; и

X$_f$ выбран из A и S; и

4) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 93% идентичность последовательности, определенной в (3).

В некоторых воплощениях указанный полипептид может проявлять полезную высокую структурную стабильность, такую как устойчивость к химическим модификациям, к изменениям физических условий и к протеолизу во время получения и хранения, а также in vivo.

Как обсуждалось выше, полипептиды, содержащие незначительные изменения по сравнению с вышеуказанными аминокислотными последовательностями, которые существенно не влияют на третичную структуру и функцию полипептида, также входят в объем настоящего изобретения. Таким образом, в некоторых воплощениях последовательность (4) имеет по меньшей мере 93%, например по меньшей мере 95%, например по меньшей мере 97% идентичность последовательности, определенной в (3).

В одном воплощении, X$_a$ в последовательности (3) представляет собой A.

В одном воплощении, X$_a$ в последовательности (3) представляет собой S.

В одном воплощении, X$_b$ в последовательности (3) представляет собой N.

В одном воплощении, X$_b$ в последовательности (3) представляет собой E.

В одном воплощении, X$_c$ в последовательности (3) представляет собой A.

В одном воплощении, X$_c$ в последовательности (3) представляет собой S.

В одном воплощении, X$_c$ в последовательности (3) представляет собой C.

В одном воплощении, X$_d$ в последовательности (3) представляет собой E.

В одном воплощении, X$_d$ в последовательности (3) представляет собой N.

В одном воплощении, X$_d$ в последовательности (3) представляет собой S.

В одном воплощении, X$_e$ в последовательности (3) представляет собой D.

В одном воплощении, X_e в последовательности (3) представляет собой E.

В одном воплощении, X_e в последовательности (3) представляет собой S.

В одном воплощении, X_dX_e в последовательности (3) выбран из EE, ES, SD, SE и SS.

В одном воплощении, X_dX_e в последовательности (3) представляет собой ES.

В одном воплощении, X_dX_e в последовательности (3) представляет собой SE.

В одном воплощении, X_dX_e в последовательности (3) представляет собой SD.

В одном воплощении, X_f в последовательности (3) представляет собой A.

В одном воплощении X_f в последовательности (3) представляет собой S.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой A; X_b представляет собой N; X_c представляет собой A и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой A и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой A; X_b представляет собой N; X_c представляет собой C и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой S и X_f представляет собой S.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой C и X_f представляет собой S.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой A; X_b представляет собой N; X_c представляет собой A; X_dX_e представляет собой ND и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой A; X_dX_e представляет собой ND и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой A; X_b представляет собой N; X_c представляет собой C; X_dX_e представляет собой ND и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой S; X_dX_e представляет собой ND и X_f представляет собой S.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой C; X_dX_e представляет собой ND и X_f представляет собой S.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой A; X_b представляет собой N; X_c представляет собой A; X_dX_e представляет собой SE и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой A; X_dX_e представляет собой SE и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой A; X_b представляет собой N; X_c представляет собой C; X_dX_e представляет собой SE и X_f

представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой S; X_dX_e представляет собой SE и X_f представляет собой S.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой C; X_dX_e представляет собой SE и X_f представляет собой S.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой A; X_b представляет собой N; X_c представляет собой A; X_dX_e представляет собой SD и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой A; X_dX_e представляет собой SD и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой A; X_b представляет собой N; X_c представляет собой C; X_dX_e представляет собой SD и X_f представляет собой A.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой S; X_dX_e представляет собой SD и X_f представляет собой S.

В одном воплощении в последовательности (3) X_a представляет собой S; X_b представляет собой E; X_c представляет собой C; X_dX_e представляет собой SD и X_f представляет собой S.

В еще одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-808, представленных на Фиг. 1. Следовательно, в одном воплощении PD-L1-связывающего полипептида согласно данному аспекту последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-808. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 774-796, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 774-787. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 775, 776, 779-781 и 784-786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 780, 781, 784 и 786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781 и 784, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 784, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 781, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 776, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 781, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 784. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774, 775 и 780-786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 775, 780, 781, 784 и 786. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1,2, 17, 776 и 781, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2 и 776. В одном воплощении последовательность (3) соответствует

последовательности от положения 7 до положения 55 в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 776. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3-8, 11, 13, 16, 18, 20, 22, 23, 43 и 73. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-24. Например, в одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-16, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, 7, 9 и 10. В другом воплощении, последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1,3-6, 9-10, 12-21, 23 и 24, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 4-6, 9, 14 и 18-21. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12, 14 и 17-21. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12 и 17, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-5 и 17, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2 и 17. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 9, 14 и 18-21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO:4, 5, 18 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5 и 21. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1 и 2. В одном воплощении последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO: 21.

Также, в другом воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

5) YA-*[BMod]*-AP;

где [BMod] представляет собой PD-L1-связывающий модуль, как определено здесь; и

6) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности, определенной в (5).

В качестве альтернативы в изобретении предложен PD-L1-связывающий полипептид, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

7) FN-*[BMod]*-AP;

где [BMod] представляет собой PD-L1-связывающий модуль, как определено здесь; и

8) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности, определенной в (7).

Например, в одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, выбранный из группы, состоящей из

9) FNK-[*BM*]-DPSQS ANLLX$_c$ EAKKL NDAQA P;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено выше, и X_c выбран из A и C; и

10) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности, определенной в (9).

В другом воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, выбранный из группы, состоящей из

11) FAK-[*BM*]-DPSQS SELLX$_c$ EAKKL SESQA P;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено выше, и X_c выбран из A, S и C; и

12) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности, определенной в (11).

В другом воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, выбранный из группы, состоящей из

13) FAK-[*BM*]-DPSQS SELLX$_c$ EAKKL NDSQA P;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено выше, и X_c выбран из A, S и C;

14) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности, определенной в (13).

В еще одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, выбранный из группы, состоящей из

15) YAK-[*BM*]-DPSQS SELLX$_c$ EAKKL NDSQA P;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено выше, и X_c выбран из A, S и C;

16) и аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности, определенной в (15).

Как обсуждалось выше, полипептиды, содержащие незначительные изменения по сравнению с вышеуказанными аминокислотными последовательностями, которые не влияют значительно на третичную структуру и функцию полипептида, также входят в объем настоящего изобретения. Таким образом, в некоторых воплощениях последовательность (6), (8), (10), (12), (14) или (16) может, например, быть по меньшей мере на 90%, например по меньшей мере на 92%, например по меньшей мере на 94%, например по меньшей мере на 96%, например по меньшей мере на 98% идентичной последовательности, определенной в (5), (7), (9), (11), (13) и (15) соответственно.

В некоторых воплощениях PD-L1-связывающий мотив может образовывать часть полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из

ADNNFNK-*[BM]*-DPSQSANLLSEAKKLNESQAPK;

ADNKFNK-*[BM]*-DPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK;

ADNKFNK-*[BM]*-DPSVSKEILAEAKKLNDAQAPK;

ADAQQNNFNK-*[BM]*-DPSQSTNVLGEAKKLNESQAPK;

AQHDE-*[BM]*-DPSQSANVLGEAQKLNDSQAPK;

VDNKFNK-*[BM]*-DPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSESSELLSEAKKLNKSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNDAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNDSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAP;

AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAP;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNDAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAP;

AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAP;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSEAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLSESQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLESSQAP;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLESAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLESSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAP;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSDSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSDAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLSDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNDAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSEAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLSESQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLESAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLESSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSDAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLSDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNKAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNKAQAPK; и

ADAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено здесь.

В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

17) VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено здесь; и

18) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичность последовательности, определенной в (17).

В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

19) AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено здесь; и

20) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичность последовательности, определенной в (19).

В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

21) AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено здесь; и

22) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичность последовательности, определенной в (21).

В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

23) AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено здесь; и

24) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичность последовательности, определенной в (23).

Аналогично вышеуказанному, полипептиды, содержащие незначительные изменения по сравнению с вышеупомянутыми аминокислотными последовательностями, которые не влияют значительно на третичную структуру и функцию полипептида, также входят в объем настоящего изобретения. Таким образом, в некоторых воплощениях последовательность (18), (20), (22) или (24) может, например, быть по меньшей мере на 89%, например по меньшей мере на 91%, например по меньшей мере на 93%, например по меньшей мере на 94%, например по меньшей мере на 96%, например по меньшей мере на 98% идентична последовательности, определенной в (17), (19), (21) и (23)

соответственно.

Последовательность (17) или (21) в таком полипептиде может быть выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-814, представленных на Фиг. 1. В одном воплощении PD-L1-связывающего полипептида согласно этому аспекту, последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-808. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774-796 и 809-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 774-787 и 809-814. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 775, 776, 779-781, 784-786 и 809-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 780, 781, 784, 786 и 809-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781, 784 и 809-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 784, 809 и 811-814, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781, 809 и 811-814. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 776, 809 и 811-814, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 781, 809 и 811-814, или группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 784 и 811-814. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774, 775, 780-786 и 810-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 775, 780, 781, 784, 786 и 810-814. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781 и 809-813, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 781 и 810-813. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 17, 776, 781, 809-812, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2, 776, 809, 811 и 812. В одном воплощении последовательность (17) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 781, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 781. В одном воплощении последовательность (17) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 17, 776 и 781, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2 и 776. В одном воплощении последовательность (17) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 776. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 811-813. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3-8, 11, 13, 16, 18, 22, 23, 43, 73 и 811-813. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-24 и 811-813. Например, в одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной

из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-16 и 811-813, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 811 и 812. В другом воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3-6, 9-10, 12-21, 23, 24, 811 и 812, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 4-6, 9, 14, 18-21, 811 и 812. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12, 14, 17-21 и 811-812. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12, 17, 811 и 812, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-5, 17, 811 и 812, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2, 17, 811 и 812. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 9, 14, 18, 19, 20, 21 и 811, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5, 18 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO:4, 5 и 21. В одном воплощении последовательность (17)) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1 и 2. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 1 или 811. В одном воплощении последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 2 или 812. В одном воплощении последовательность (17) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO: 21.

Термины "связывание с PD-L1" и "аффинность связывания с PD-L1", при использовании в данном описании изобретения, относятся к свойству полипептида, которое может быть протестировано, например, с помощью ELISA или путем использования технологии поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Например, как описано в приведенных примерах, аффинность связывания с PD-L1 может быть определена в эксперименте, в котором образцы полипептида захватывают на покрытые антителом ELISA планшеты и добавляют биотинилированный PD-L1 с последующим добавлением стрептавидин-конъюгированной HRP (пероксидаза хрена). Добавляют субстрат TMB (тетраметилбензидин) и измеряют поглощение при 450 нм с использованием ридера для многолуночных планшетов, такого как Victor^3 (Perkin Elmer). Специалист в данной области затем может интерпретировать результаты, полученные в результате таких экспериментов, чтобы дать по меньшей мере качественную оценку аффинности связывания полипептида с PD-L1. Если требуется количественное определение, например для определения значения EC50 (половина максимальной эффективной концентрации) для взаимодействия, также можно использовать ELISA. Ответ полипептида на серийное разбавление биотинилированного PD-L1 измеряют с использованием ELISA, как описано выше. Затем специалист может интерпретировать результаты, полученные в этих экспериментах, и рассчитать значения EC50 на основе этих результатов, используя, например, GraphPad Prism 5 и нелинейную регрессию.

Аффинность связывания с PD-L1 также может быть определена в эксперименте, в котором PD-L1 или его фрагмент иммобилизован на сенсорном чипе прибора поверхностного плазмонного резонанса (SPR), и пробу, содержащую тестируемый

полипептид, пропускают над чипом. Альтернативно, тестируемый полипептид иммобилизуют на сенсорном чипе прибора и образец, содержащий PD-L1 или его фрагмент, пропускают над чипом. Специалист в данной области затем может интерпретировать результаты, полученные в таких экспериментах, чтобы дать по меньшей мере качественную оценку аффинности связывания полипептида с PD-L1. Если требуется количественное определение, например для определения значения K_D взаимодействия, также можно использовать методы поверхностного плазмонного резонанса. Величины связывания могут быть, например, определены с помощью прибора Biacore (GE Healthcare) или ProteOn XPR 36 (Bio-Rad). PD-L1 подходящим образом иммобилизируют на сенсорном чипе прибора и образцы полипептида, аффинность которого следует определить, готовят посредством серийного разведения и вводят в случайном порядке. Значения K_D затем могут быть рассчитаны из этих результатов с использованием, например модели связывания 1:1 Ленгмюра программы BIAevaluation 4.1 или другого подходящего программы, предлагаемого изготовителем прибора.

Термины "связывание альбумина" и "аффинность связывания с альбумином", при использовании в данном описании изобретения, относятся к свойству полипептида, которое может быть протестировано, например, посредством использования технологии SPR на приборе Biacore или приборе ProteOn XPR36, аналогично вышеописанному примеру для PD-L1.

В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид способен связываться с PD-L1 так, что значение K_D взаимодействия с PD-L1 составляет не более 2×10^{-8} М, например не более 1×10^{-8} М, например не более 1×10^{-9} М, например не более 5×10^{-10} М, например не более 3×10^{-10} М.

В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид способен связываться с PD-L1 так, что значение k_d взаимодействия с PD-L1 составляет не более 1×10^{-3} $с^{-1}$, например не более 6×10^{-4} $с^{-1}$.

В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, который, в соответствии с любым предшествующим аспектом, способен связываться с PD-L1 так, что значение EC50 взаимодействия составляет не более 1×10^{-9} М, например не более 1×10^{-10} М, например не более 7×10^{-11} М.

Связывание полипептида, как определено здесь, с PD-L1 может препятствовать передаче сигнала через PD-L1 in vivo или in vitro. Когда PD-L1 связывается с PD-1, взаимодействие лиганд/рецептор уменьшает ответ Т-лимфоцитов посредством, например, ингибирования киназ, вовлеченных в активацию Т-лимфоцитов. Таким образом, блокирование связывания PD-L1 с PD-1 восстанавливает ответ Т-лимфоцитов. Активность блокирования, например, может быть количественно определена как концентрация, вызывающая половину максимального ингибирования (IC50), которая является мерой эффективности вещества в ингибировании конкретной биологической или биохимической функции. Эта количественная мера указывает, сколько конкретного вещества необходимо для ингибирования данного биологического процесса наполовину, и обычно используется в данной области.

Таким образом, в одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, как определено здесь, который способен блокировать PD-L1-зависимую передачу сигнала. В одном воплощении концентрация, вызывающая половину максимального ингибирования (IC50) блокирования, составляет не более 5×10^{-8} М, например не более

1×10^{-8} М, например не более 5×10^{-9} М, например не более $3,5\times10^{-9}$ М, например не более 1×10^{-9} М, например не более 5×10^{-10} М, например не более 1×10^{-10} М. В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид способен блокировать взаимодействие PD-L1 с PD-1.

В одном воплощении указанный PD-L1 представляет собой человеческий PD-L1. В другом воплощении указанный PD-L1 представляет собой PD-L1 макаки-резус.

Специалист в данной области понимает, что могут быть произведены различные модификации и/или добавления в PD-L1-связывающий полипептид в соответствии с любым аспектом, раскрытым здесь, чтобы адаптировать полипептид в соответствие с конкретным применением, не отступая от объема настоящего изобретения. Например, в одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, как описано здесь, который удлинен и/или содержит дополнительные аминокислоты на С-конце и/или N-конце. Такой полипептид следует понимать как полипептид, имеющий один или более дополнительных аминокислотных остатков в самом первом и/или в самом последнем положении в полипептидной цепи. Таким образом, PD-L1-связывающий полипептид может содержать любое подходящее количество дополнительных аминокислотных остатков, например по меньшей мере один дополнительный аминокислотный остаток. Каждый дополнительный аминокислотный остаток может быть добавлен отдельно или в совокупности для того чтобы, например, улучшить и/или упростить получение, очистку, стабилизацию in vivo или in vitro, связывание или детектирование полипептида. Такие дополнительные аминокислотные остатки могут содержать один или несколько аминокислотных остатков, добавленных для химического связывания. Одним из примеров этого является добавление цистеинового остатка. Дополнительные аминокислотные остатки также могут обеспечивать "тег" для очистки или обнаружения полипептида, например тег His_6, тег $(HisGlu)_3$ ("тег НЕНЕНЕ") или тег "myc" (c-myc) или тег "FLAG" для взаимодействия с антителами, специфичными к тегу или для аффинной хроматографии с иммобилизованным металлом (IMAC) в случае His_6-тега.

В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, как описано здесь, который содержит дополнительные аминокислоты на С-конце и/или на N-конце. Например, в одном воплощении PD-L1-связывающего полипептида, как описано здесь, он состоит из любой описанных здесь последовательностей, имеющей от 0 до 15 дополнительных С-концевых и/или N-концевых остатков, например от 0 до 7 дополнительных С-концевых и/или N-концевых остатков. В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид состоит из любой из описанных здесь последовательностей, имеющей от 0 до 15, например от 0 до 4, например 3 дополнительных С-концевых остатков. В одном конкретном воплощении PD-L1-связывающий полипептид, как описано здесь, содержит дополнительные С-концевые остатки VDC или VEC.

Дополнительные аминокислоты, как обсуждалось выше, могут быть соединены с PD-L1-связывающим полипептидом посредством химического конъюгирования (с использованием известных методов органической химии) или любыми другими способами, такими как экспрессия PD-L1-связывающего полипептида в виде слитого белка, или присоединены любым другим способом, либо непосредственно, либо через линкер, например аминокислотный линкер.

Другой полипептидный домен может, кроме того, обеспечивать другой PD-L1-связывающий фрагмент. Таким образом, в еще одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид в мультимерной форме. Подразумевается, что указанный мультимер содержит по меньшей мере два PD-L1-связывающих полипептида, как

раскрыто здесь, в качестве мономерных единиц, аминокислотные последовательности которых могут быть одинаковыми или разными. Мультимерные формы полипептидов могут содержать подходящее количество доменов, каждый из которых имеет PD-L1-связывающий мотив и каждый из которых образует мономер в рамках мультимера. Эти домены могут иметь одну и ту же аминокислотную последовательность, но, альтернативно, они могут иметь разные аминокислотные последовательности. Другими словами, PD-L1-связывающий полипептид по изобретению может образовывать гомо- или гетеромультимеры, например гомо- или гетеродимеры. В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, где указанные мономерные единицы ковалентно связаны друг с другом. В другом воплощении указанные мономерные единицы PD-L1-связывающего полипептида экспрессируются в виде слитого белка. В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид в димерной форме. В одном конкретном воплощении указанная димерная форма представляет собой гомодимерную форму. В другом воплощении указанная димерная форма представляет собой гетеродимерную форму. Для ясности, в данном описании изобретения термин "PD-L1-связывающий полипептид" используют как включающий PD-L1-связывающие полипептиды во всех формах, то есть в мономерной и мультимерной формах.

Другие аминокислоты, как обсуждалось выше, могут, например, содержать один или более дополнительных полипептидных доменов. Дополнительный полипептидный домен может обеспечить PD-L1-связывающий димер с другой функцией, такой как, например, другая функция связывания, или ферментативная функция, или токсическая функция, или флуоресцентная сигнальная функция, или их комбинация.

Кроме того, может быть полезным, что PD-L1-связывающий полипептид, как определено здесь, является частью слитого белка или конъюгата, содержащего второй или дополнительный фрагмент(ы). Второй и дополнительные фрагмент/фрагменты слитого полипептида или конъюгата в таком белке может подходящим образом иметь нужную биологическую активность.

Таким образом, во втором аспекте настоящего изобретения предложен слитый белок или конъюгат, содержащий первый фрагмент, состоящий из PD-L1-связывающего полипептида согласно первому аспекту, и второй фрагмент, состоящий из полипептида, имеющего нужную биологическую активность. В другом воплощении указанный слитый белок или конъюгат может дополнительно содержать дополнительные фрагменты, содержащие нужные биологические активности, которые могут быть такими же или отличными от биологической активности второго фрагмента.

Неограничивающие примеры нужной биологической активности включают терапевтическую активность, связывающую активность и ферментативную активность. В одном воплощении второй фрагмент, имеющий нужную биологическую активность, является терапевтически активным полипептидом. В одном воплощении указанный второй фрагмент является агентом, модифицирующим иммунный ответ. В другом воплощении указанный второй фрагмент является противораковым агентом.

В одном воплощении либо первого, либо второго аспекта настоящего изобретения предложен PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок или конъюгат, который содержит агент, модифицирующий иммунный ответ. Неограничивающие примеры дополнительных модификаторов иммунного ответа включают иммуномодулирующие агенты или другие противовоспалительные средства.

В одном воплощении либо первого, либо второго аспекта настоящего изобретения предложен PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок или конъюгат, который содержит противораковый агент. Неограничивающие примеры противораковых агентов

включают агенты, выбранные из группы, состоящей из ауристатина, антрациклина, калихеамицина, комбретастатина, доксорубицина, дуокармицина, противоопухолевого антибиотика CC-1065, эктеинасцидина, гелданамицина, майтансиноида, метотрексата, микотоксина, таксола, рицина, буганина, гелонина, экзотоксина 38 Pseudomonas (PE38), дифтерийного токсина (DT) и их аналогов, их производных и их комбинаций. Специалисту в данной области понятно, что неограничивающие примеры противораковых агентов включают все возможные варианты указанных агентов, например подразумевается, что агент ауристатин включает, например, ауристатин E, ауристатин F, ауристатин PE и их производные.

Неограничивающими примерами терапевтически активных полипептидов являются биомолекулы, такие как молекулы, выбранные из группы, состоящей из эндогенных энзимов, гормонов, факторов роста, хемокинов, цитокинов и лимфокинов человека.

Неограничивающие примеры активностей связывания представляют собой активности связывания, которые увеличивают время полужизни слитого белка или конъюгата in vivo, и активности связывания, которые действуют в отношении блокирования биологической активности. Одним из примеров такой активности связывания является активность связывания, которая увеличивает время полужизни слитого белка или конъюгата in vivo. В одном воплощении указанного слитого белка или конъюгата время полужизни указанного белка или конъюгата in vivo дольше, чем время полужизни in vivo полипептида, имеющего нужную биологическую активность, самого по себе. В одном воплощении указанное время полужизни in vivo увеличено по меньшей мере в 10 раз, например по меньшей мере в 25 раз, например по меньшей мере в 50 раз, например по меньшей мере в 75 раз, например по меньшей мере в 100 раз, по сравнению со временем полужизни in vivo слитого белка или конъюгата самого по себе.

Слитый белок или конъюгат может содержать по меньшей мере один дополнительный фрагмент. В одном конкретном воплощении указанной мишенью является альбумин, связывание с которым увеличивает время полужизни in vivo указанного слитого белка или конъюгата. В одном воплощении указанную активность связывания альбумина обеспечивает альбумин-связывающий домен (ABD) стрептококкового белка G или его производное. Таким образом, указанный слитый белок может, например, содержать PD-L1-связывающий полипептид в мономерной или мультимерной форме (например в гомодимерной или гетеродимерной форме), как определено здесь, и альбумин-связывающий домен стрептококкового белка G или его производное.

В другом воплощении предложен слитый белок или конъюгат, где второй фрагмент, имеющий нужную активность связывания, представляет собой белок на основе белка Z, полученного из домена B белка A Staphylococcus aureus, который имеет аффинность связывания к мишени, отличной от PD-L1.

Например, указанный слитый белок или конъюгат, содержащий по меньшей мере один дополнительный фрагмент, может содержать [PD-L1-связывающий полипептид] -[альбумин-связывающий фрагмент]-[фрагмент с аффинностью к выбранной мишени]. Следует понимать, что эти три фрагмента в этом примере могут быть расположены в любом порядке от N- к C-концу полипептида.

Специалисту известно, что конструкция слитого белка часто включает использование линкеров между функциональными фрагментами, которые должны быть слиты, и существуют разные типы линкеров с разными свойствами, такие как гибкие аминокислотные линкеры, жесткие аминокислотные линкеры и расщепляемые аминокислотные линкеры. Линкеры используют, например, для повышения стабильности или улучшения фолдинга слитых белков, для увеличения экспрессии,

улучшения биологической активности, обеспечения направленной доставки и изменения фармакокинетики слитых белков. Таким образом, в одном воплощении полипептид в соответствии с любым аспектом, раскрытым здесь, дополнительно включает по меньшей мере один линкер, например по крайней мере один линкер, выбранный из гибких аминокислотных линкеров, жестких аминокислотных линкеров и расщепляемых аминокислотных линкеров. В одном воплощении указанный линкер расположен между указанным PD-L1-связывающим полипептидом и дополнительным полипептидным доменом, например между PD-L1-связывающим доменом, описанным здесь, и антителом или его антигенсвязывающим фрагментом (как описано более подробно ниже). Гибкие линкеры часто используют в данной области, когда соединяемые домены требуют определенной степени подвижности или взаимодействия, и могут быть особенно полезными в некоторых воплощениях комплекса. Такие линкеры обычно состоят из небольших неполярных (например G) или полярных (например S или T) аминокислот. Некоторые гибкие линкеры в основном состоят из участков, состоящих из остатков G и S, например $(GGGGS)_p$. Корректировка числа копий "p" позволяет оптимизировать линкер, чтобы обеспечить подходящее разделение функциональных фрагментов или поддержать необходимое взаимодействие между фрагментами. Помимо G- и S-линкеров, в данной области техники известны другие гибкие линкеры, такие как G- и S-линкеры, содержащие дополнительные аминокислотные остатки, такие как T и A, для поддержания гибкости, а также полярные аминокислотные остатки для улучшения растворимости. Дополнительные неограничивающие примеры линкеров включают GGGGSLVPRGSGGGGS, $(GS)_3$, $(GS)_4$, $(GS)_8$, GGSGGHMGSGG, GGSGGSGGSGG, GGSGG, GGSGGGGG, GGGSEGGGSEGGGSEGGG, AAGAATAA, GGGGG, GGSSG, и GSGGGTGGGSG, GSGGGTGGGSG, GSGSGSGSGGSG, GSGGSGGSGGSGGS GSGGSGSGGSGGSG, соответствующие SEQ ID NO: 820-836 соответственно, и GT. Опытному специалисту известны другие подходящие линкеры.

В одном воплощении указанный линкер представляет собой гибкий линкер, содержащий остатки глицина (G), серина (S) и/или треонина (T). В одном воплощении указанный линкер имеет общую формулу, выбранную из $(G_nS_m)_p$ и $(S_nG_m)_p$, где, независимо, n представляет собой 1-7, m представляет собой 0-7, n+m не более 8, и p представляет собой 1-7. В одном воплощении n представляет собой 1-5. В одном воплощении m представляет собой 0-5. В одном воплощении p представляет собой 1-5. В более конкретном воплощении n представляет собой 4, m представляет собой 1 и p представляет собой 1-4. В одном воплощении указанный линкер выбран из группы, состоящей из S_4G, $(S_4G)_3$ и $(S_4G)_4$. В одном воплощении указанный линкер выбран из группы, состоящей из G_4S и $(G_4S)_3$. В одном конкретном воплощении указанный линкер представляет собой G_4S, и в другом воплощении указанный линкер представляет собой $(G_4S)_3$.

Что касается вышеописанных слитых белков или конъюгатов, включающих PD-L1-связывающий полипептид согласно описанию, следует отметить, что обозначение первый, второй и далее фрагмент сделано для ясности, чтобы различать PD-L1-связывающий полипептид или полипептиды по изобретению с одной стороны и фрагменты, имеющие другие функции, с другой стороны. Эти обозначения не предназначены обозначать фактический порядок разных доменов в полипептидной цепи слитого белка или конъюгата. Аналогично, обозначения первая и вторая

мономерная единица сделаны для ясности, чтобы различать указанные единицы. Таким образом, например, указанный первый фрагмент (или мономерная единица) может без ограничения находиться на N-конце, в середине, или на С-конце слитого белка или конъюгата.

В последнее время был достигнут значительный прогресс в разработке мультиспецифических агентов, таких как антитела, обладающие способностью связываться с более чем одним антигеном, например путем конструирования областей, определяющих комплементарность (CDR), нацеленных на два антигена в одном паратопе (Bostrom et al., 2009, Science 323(5921):1610-1614; Schaefer et al., 2011, Cancer Cell 20(4): 472-486), путем конструирования гетеродимерных антител с использованием сконструированных Fc-единиц (Carter, 2001, J Immunol Methods 248(l-2):7-15; Schaefer et al, 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108(27): 111 87-11192) и путем генетического слияния вспомогательных единиц распознавания с N- или С-концами легких или тяжелых цепей полноразмерных антител (Kanakaraj et al., 2012, MAbs 4(5):600-613; LaFleur et al, 2013, MAbs 5(2):208-218). Таким образом, может быть полезно для молекулы, имеющей аффинность к PD-L1, как раскрыто здесь, также проявлять аффинность к другому фактору, такому как фактор, ассоциированный с раком или фактор, ассоциированный с иммунным ответом.

Таким образом, в третьем аспекте настоящего изобретения предложен комплекс, содержащий по меньшей мере один PD-L1-связывающий полипептид и по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где PD-L1-связывающий полипептид является таким, как описано здесь.

При использовании здесь предполагается, что термин "комплекс" относится к двум или более ассоциированным полипептидным цепям, по меньшей мере одна из которых имеет аффинность к PD-L1 и по меньшей мере одна является антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. Каждая из этих полипептидных цепей может содержать разные белковые домены, и итоговый мультипротеиновый комплекс может иметь несколько функций. Предполагается, что "комплекс" относится к двум или более полипептидам, как определено здесь, связанным ковалентными связями, например к двум или более полипептидным цепям, связанным ковалентными цепями, посредством их экспрессии как рекомбинантного слитого белка, или ассоциированных посредством химической конъюгирования.

Хорошо известно, что антитела представляют собой молекулы иммуноглобулина, способные специфически связываться с мишенью (антигеном), такой как углевод, полинуклеотид, липид, полипептид или другой, посредством по меньшей мере одного сайта распознавания антигена, расположенного в вариабельной области молекулы иммуноглобулина. При использовании здесь, термин "антитело или его антигенсвязывающий фрагмент" охватывает не только полноразмерные или интактные поликлональные или моноклональные антитела, но и их антигенсвязывающие фрагменты, такие как Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fab_3, Fv или их варианты, слитые белки, содержащие один или более участков антитела, гуманизированные антитела, химерные антитела, миниантитела, диатела, триатела, тетратела, линейные антитела, одноцепочечные антитела, мультиспецифические антитела (например биспецифические антитела) и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит сайт распознавания антигена нужной специфичности, включая варианты гликозилирования антител, аминокислотные последовательности вариантов антител и ковалентно модифицированные антитела. Дополнительные примеры модифицированных антител и их антигенсвязывающих

фрагментов включают нанотела, AlbudAb, DART (переориентирующееся антитело с двойной аффинностью), BiTE (биспецифический активатор, привлекающий Т-клетки), TandAb (тандемные диатела), DAF (Fab двойного действия), антитела два-в-одном, SMIP (иммунофармацевтическое средство на основе модульного белка малого размера), FynomAb (финомеры, слитые с антителами), DVD-Ig (иммуноглобулин с двойным вариабельным доменом), CovX-тела (пептид-модифицированные антитела), дуотела и триом-Ab. Этот перечень вариантов антител и их антигенсвязывающих фрагментов не следует рассматривать как ограничивающий, и квалифицированному специалисту известны другие подходящие варианты.

Полноразмерное антитело содержит две тяжелые цепи и две легкие цепи. Каждая тяжелая цепь содержит вариабельную область тяжелой цепи (V_H) и первую, вторую и третью константные области (C_H1, C_H2 и C_H3). Каждая легкая цепь содержит вариабельный участок легкой цепи (V_L) и константную область легкой цепи (C_L). В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей, антитела относят к разным классам. Существует шесть основных классов антител: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM и IgY, и некоторые из них могут быть дополнительно разделены на подклассы (изотипы), например IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgAl и IgA2. Термин "полноразмерное антитело" при использовании здесь относится к антителу любого класса, такому как IgD, IgE, IgG, IgA, IgM или IgY (или любому его подклассу). Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации разных классов антител хорошо известны.

"Антигенсвязывающий фрагмент" представляет собой часть или область молекулы антитела или ее производное, которые сохраняют всю или значительную часть связывания антигена соответствующего полноразмерного антитела. Антигенсвязывающий фрагмент может содержать вариабельную область тяжелой цепи (V_H), вариабельную область легкой цепи (V_L) или и то, и другое. Каждый из V_H и V_L обычно содержит три области, определяющие комплементарность, CDR1, CDR2 и CDR3. Три CDR в V_H или V_L окружены каркасными областями (FR1, FR2, FR3 и FR4). Как кратко указано выше, примеры антигенсвязывающих фрагментов включают, без ограничения ими: (1) Fab-фрагмент, который является моновалентным фрагментом, имеющим цепь V_L-C_L и цепь V_H-C_H1; (2) фрагмент Fab', который представляет собой Fab-фрагмент с шарнирной областью тяжелой цепи, (3) фрагмент $F(ab')_2$, который представляет собой димер фрагментов Fab', соединенных шарнирной областью тяжелой цепи, например связанный дисульфидным мостиком в шарнирной области; (4) фрагмент Fc; (5) фрагмент Fv, который является минимальным фрагментом антитела, имеющим V_L и V_H-домены одного плеча антитела; (6) одноцепочечный фрагмент Fv (scFv), который представляет собой одиночную полипептидную цепь, в которой домены V_H и V_L в scFv соединены пептидным линкером; (7) $(scFv)_2$, который содержит два домена V_H и два домена V_L, которые связаны через два домена V_H посредством дисульфидных мостиков и (8) доменные антитела, которые могут быть полипептидами одного вариабельного домена (V_H или V_L), специфично связывающими антигены.

Антигенсвязывающие фрагменты могут быть получены с помощью обычных методов. Например, фрагменты $F(ab')_2$ могут быть получены путем расщепления пепсином молекулы полноразмерного антитела, и фрагменты Fab могут быть образованы путем восстановления дисульфидных мостиков фрагментов $F(ab')_2$. Альтернативно, фрагменты

могут быть получены с помощью рекомбинантной технологии путем экспрессии фрагментов тяжелой и легкой цепей в подходящих клетках-хозяевах (например в клетках E.coli, дрожжей, млекопитающих, растений или насекомых) и их сборки с образованием нужных антигенсвязывающих фрагментов либо in vivo, либо in vitro. Одноцепочечное антитело может быть получено с помощью рекомбинантной технологии путем соединения нуклеотидной последовательности, кодирующей вариабельный участок тяжелой цепи, и нуклеотидной последовательности, кодирующей вариабельный участок легкой цепи. Например, между двумя вариабельными областями может быть включен гибкий линкер. Квалифицированному специалисту известны способы получения как полноразмерных антител, так и их антигенсвязывающих фрагментов.

Таким образом, в одном воплощении в данном аспекте изобретения предложен комплекс, как он определен здесь, где по меньшей мере одно указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из полноразмерных антител, фрагментов Fab, фрагментов Fab', фрагментов $F(ab')_2$, фрагментов Fc, фрагментов Fv, одноцепочечных фрагментов Fv, $(scFv)_2$ и доменных антител. В одном воплощении по меньшей мере одно указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из полноразмерных антител, фрагментов Fab и фрагментов scFv. В одном конкретном воплощении, по меньшей мере одно указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полноразмерное антитело.

В одном воплощении указанного комплекса, как определено здесь, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из моноклональных антител, человеческих антител, гуманизированных антител, химерных антител, и их антигенсвязывающих фрагментов.

При использовании здесь термин "моноклональные антитела" относится к антителам, имеющим моновалентную аффинность, что означает, что каждая молекула антитела в образце моноклонального антитела связывается с одним и тем же эпитопом антигена, в то время как используемый здесь термин "поликлональные антитела" относится к совокупности антител, которые взаимодействуют с определенным антигеном, но в этой совокупности могут быть молекулы разных антител, например идентифицирующие разные эпитопы на антигене. Поликлональные антитела обычно получают путем инокуляции подходящего млекопитающего и очищают из сыворотки млекопитающего. Моноклональные антитела получают с помощью идентичных иммунных клеток, которые являются клонами уникальной родительской клетки (например линии клеток гибридомы). При использовании здесь термин "человеческое антитело" относится к антителам, имеющим вариабельные и константные участки, по существу соответствующие антителам или происходящие от антител, полученных из людей. Используемый здесь термин "химерные антитела" относится к рекомбинантным или генетически сконструированным антителам, таким как, например, мышиные моноклональные антитела, которые содержат полипептиды или домены из разных видов, например человеческие, введенные для снижения иммуногенности антител. Термин "гуманизированные антитела" относится к антителам из видов, не являющихся человеком, чьи последовательности белка модифицированы для увеличения их сходства с вариантами антител, продуцируемыми естественным образом у людей, с целью снижения иммуногенности.

Комплекс, описанный здесь, может, например, присутствовать в виде слитого белка или конъюгата. Таким образом, по меньшей мере один указанный PD-L1-связывающий полипептид и указанное по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может быть соединены посредством химической конъюгирования (с

использованием методов органической химии) или любыми другими способами, такими как экспрессия комплекса в виде слитого белка или соединенного любым другим способом, либо непосредственно, либо посредством линкера, например аминокислотного линкера. Специалисту в данной области понятно, что приведенное выше описание линкерных последовательностей в отношении слитых полипептидов в равной степени релевантно в отношении комплекса, как описано здесь.

Таким образом, в одном воплощении предложен комплекс, как определено здесь, где указанный комплекс представляет собой слитый белок или конъюгат. В одном воплощении указанный комплекс представляет собой слитый белок. В другом воплощении указанный комплекс представляет собой конъюгат. В одном воплощении указанного комплекса указанный PD-L1-связывающий полипептид присоединен к N-концу или к C-концу тяжелой цепи указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом воплощении указанный PD-L1-связывающий полипептид присоединен к N-концу или C-концу легкой цепи указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В одном воплощении указанный PD-L1-связывающий полипептид присоединен к N-концу и/или C-концу легкой цепи и тяжелой цепи указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, PD-L1-связывающий полипептид может быть присоединен только к N-концу тяжелой(ых) цепи (ей), только к N-концу легкой(их) цепи(ей), только к C-концу тяжелой(ых) цепи(ей), только C-концу легкой(их) цепи(ей), как к N-концу, так и к C-концу тяжелой(ых) цепи (ей), как к N-концу, так и к C-концу легкой(их) цепи(ей), только к C-концу легкой(их) цепи(ей) и к N-концу тяжелой(ых) цепи(ей), только к C-концу тяжелой(ых) цепи(ей) и к N-концу легкой(их) цепи(ей) указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном воплощении предложен комплекс, где указанный PD-L1-связывающий полипептид присоединен либо к C-концу, либо к N-концу тяжелой цепи или легкой цепи указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном конкретном воплощении предложен комплекс по любому из предшествующих аспектов, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент обладает аффинностью к антигену, например к антигену, ассоциированному с инфекционным заболеванием, или к антигену, ассоциированному с раком. Например, указанный антиген может представлять собой PD-1 или CTLA-4.

В одном воплощении предложен слитый белок, конъюгат или комплекс, как описано здесь, где указанный второй или другой фрагмент/фрагменты, или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой ингибитор, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов: PD-1, CTLA-4, T-клеточного иммуноглобулина и муцинсодержащего белка-3 (TIM-3), галектина-9 (GAL-9), гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3), PD-L2, B7 гомолога 3 (B7-H3), B7 гомолога 4 (B7-H4), V-доменного Ig-супрессора активации T-клеток (VISTA), молекулы клеточной адгезии 1 карциноэмбрионального антигена (CEACAM1), аттенюатора B- и T-лимфоцитов (BTLA), рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM), киллерных иммуноглобулиновых рецепторов (KIR), аденозина, рецептора аденозина A2a (A2aR), CD200-CD200R и T-клеточного Ig и домена ITIM (иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив).

В одном воплощении указанный второй фрагмент, или антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой ингибитор PD-1, такой как ингибитор, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба, пидилизумаба, BMS 936559, MPDL328OA (Roche) и пембролизумаба. В конкретном воплощении ингибитор

представляет собой пембролизумаб.

В одном воплощении указанный второй фрагмент, или антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой ингибитор CTLA-4, такой как ингибитор, выбранный из группы, состоящей из белатацепта, абатацепта, тремелимумаба и ипилимумаба. В конкретном воплощении ингибитор представляет собой ипилимумаб.

В одном воплощении предложен слитый белок, конъюгат или комплекс, как описано здесь, где указанный второй фрагмент, или антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой агонист, выбранный из группы, состоящей из агонистов CD134, CD40, 4-1BB и индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR).

Кроме того, указанные выше аспекты охватывают полипептиды, в которых PD-L1-связывающий полипептид согласно первому аспекту, PD-L1-связывающий полипептид, содержащийся в слитом белке или конъюгате согласно второму аспекту или в комплексе согласно третьему аспекту, дополнительно содержит метку, такую как метка, выбранная из группы, состоящей из флуоресцентных красителей и металлов, хромофорных красителей, хемилюминесцентных соединений, биолюминесцентных белков, ферментов, радионуклидов, радиоактивных частиц и меток распознавания при предварительном нацеливании. Такие метки могут, например, быть использованы для обнаружения полипептида. Например, в некоторых воплощениях, такой меченый полипептид можно, например, использовать для мечения опухолей или нацеливания на опухоли, которые имеют высокую экспрессию PD-L1.

Недавно было продемонстрировано непрямое мечение Z-варианта полипептида с использованием меток распознавания при предварительном нацеливании (Westerlund et al., (2015), Bioconjugate Chem 26:1724-1736). Аналогично, в изобретении предложен PD-L1-связывающий полипептид, как описано здесь, меченный предварительно нацеленным фрагментом, который можно затем использовать для непрямого мечения фрагментом, комплементарным предварительно нацеленному фрагменту. Когда он содержит предварительно нацеленный фрагмент, PD-L1-связывающий агент по настоящему изобретению способен ассоциировать с комплементарным предварительно нацеленным фрагментом, и такой комплементарный предварительно нацеленный фрагмент может затем содержать подходящий радионуклид или присоединяться к подходящему радионуклиду. Специалисту в данной области известны подходящие радионуклиды для терапевтических, диагностических и/или прогностических целей. Такой радионуклид может быть хелатирован с указанным комплементарным предварительно нацеленным фрагментом посредством хелатирующего окружения, как в общем случае описано для PD-L1-связывающего агента ниже.

В одном воплощении комплементарная пара предварительно нацеленных фрагментов содержит стрепт(авидин)/биотин, олигонуклеотид/комплементарный олигонуклеотид, например ДНК/комплементарную ДНК, РНК/комплементарную РНК, фосфоротиоатную нуклеиновую кислоту/комплементарную фосфоротиоатную нуклеиновую кислоту и пептидо-нуклеиновую кислоту (ПНК)/комплементарную пептидо-нуклеиновую кислоту (кПНК) и морфолиновый олигонуклеотид/комплементарный морфолиновый олигонуклеотид. В одном конкретном воплощении указанный предварительно нацеленный фрагмент представляет собой ПНК-олигонуклеотид, например 10-20-мерную последовательность ПНК, например 15-мерную последовательность ПНК.

В воплощениях, в которых полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс являются мечеными, непосредственно или опосредованно (например посредством

предварительного нацеливания, как описано выше), с помощью агента визуализации (например радиоактивного агента), измерение количества меченого полипептида, присутствующего в опухоли, может быть выполнено с использованием оборудования для визуализации, например путем получения количества радиоактивных импульсов или изображений плотности излучения, или их производных, например концентрации излучения. Неограничивающие примеры радионуклидов, подходящих либо для прямого мечения PD-L1-связывающего агента в соответствии с любым аспектом, раскрытым в настоящем описании, либо для опосредованного мечения путем мечения комплементарного предварительно нацеленного фрагмента, включают ^{68}Ga, ^{110m}In, ^{18}F, ^{45}Ti, ^{44}Sc, ^{61}Cu, ^{66}Ga, ^{64}Cu, ^{55}Co, ^{72}As, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{124}I, ^{76}Br, ^{111}In, ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I и ^{67}Ga.

В одном воплощении оборудованием для визуализации, используемым в таких измерениях, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), в этом случае радионуклид выбирают таким образом, чтобы он был пригодным для ПЭТ. Специалисту в данной области известны радионуклиды, пригодные для использования с ПЭТ. Например, радионуклид для ПЭТ выбирают из группы, состоящей из ^{68}Ga, ^{110m}In, ^{18}F, ^{45}Ti, ^{44}Sc, ^{61}Cu, ^{66}Ga, ^{64}Cu, ^{55}Co, ^{72}As, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{124}I и ^{76}Br.

В другом воплощении используемым оборудованием для визуализации является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в этом случае радионуклид выбирают таким образом, чтобы он подходил для SPECT. Специалисту в данной области известны радионуклиды, пригодные для использования с SPECT. Например, SPECT радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{111}In, ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I и ^{67}Ga.

Таким образом, в одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок или комплекс, как описано здесь, который включает прямую или непрямую радионуклидную метку, такую как радионуклид, выбранный из группы, состоящей из ^{68}Ga, ^{110m}In, ^{18}F, ^{45}Ti, ^{44}Sc, ^{61}Cu, ^{66}Ga, ^{64}Cu, ^{55}Co, ^{72}As, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{124}I, ^{76}Br, ^{111}In, ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I и ^{67}Ga, такой как группа, состоящая из ^{68}Ga, ^{110m}In, ^{18}F, ^{45}Ti, ^{44}Sc, ^{61}Cu, ^{66}Ga, ^{64}Cu, ^{55}Co, ^{72}As, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{124}I и ^{76}Br, такой как ^{18}F.

В некоторых воплощениях меченый PD-L1-связывающий полипептид присутствует в виде фрагмента в слитом белке, конъюгате или комплексе, также содержащем второй фрагмент, имеющий нужную биологическую активность. Метка в некоторых случаях может быть соединена только с PD-L1-связывающим полипептидом, а в некоторых случаях как с PD-L1-связывающим полипептидом, так и со вторым фрагментом слитого белка, или конъюгата, и/или антитела или его антигенсвязывающего фрагмента комплекса. Кроме того, также возможно, что метка может быть соединена со вторым фрагментом, или антителом или антигенсвязывающим фрагментом, а не с PD-L1-связывающим фрагментом. Соответственно, в еще одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, содержащий второй фрагмент, где указанная метка соединена только со вторым фрагментом. В другом воплощении предложен комплекс, как определено здесь, где указанная метка соединена только с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

Когда сделана ссылка на меченый полипептид, это следует понимать как ссылку на все аспекты полипептидов, как описано здесь, включая PD-L1-связывающие полипептиды, слитые белки, конъюгаты и комплексы, содержащие PD-L1-связывающий полипептид. Таким образом, меченый полипептид может содержать только PD-L1-

связывающий полипептид и, например, терапевтический радионуклид, который может быть хелатированным или ковалентно связанным с PD-L1-связывающим полипептидом или содержит PD-L1-связывающий полипептид, терапевтический радионуклид и второй фрагмент, такой как малая молекула, имеющая нужную биологическую активность, например терапевтическую эффективность. Меченый полипептид может содержать PD-L1-связывающий полипептид в гетеродимерной форме и, например, терапевтический радионуклид, который может быть хелатированным или ковалентно связанным с PD-L1-связывающим полипептидом или содержит PD-L1-связывающий полипептид в гетеродимерной форме, терапевтический радионуклид и второй фрагмент, такой как малая молекула, имеющая нужную биологическую активность, например, терапевтическую эффективность. Также предложен комплекс, содержащий PD-L1-связывающий полипептид, как определено здесь, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и, например, терапевтический радионуклид, который может быть хелатированным или ковалентно связанным с PD-L1-связывающим полипептидом, или с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. Специалисту известны другие возможные варианты.

В воплощениях, где PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс является радиоактивно меченым, такой радиоактивно меченый полипептид может содержать радионуклид. Большинство радионуклидов имеют металлическую природу и металлы обычно неспособны образовывать стабильные ковалентные связи с элементами, присутствующими в белках и пептидах. По этой причине мечение белков и пептидов радиоактивными металлами осуществляют с использованием хелаторов, то есть полидентатных лигандов, которые образуют нековалентные соединения, называемые хелатами, с ионами металлов. В одном воплощении PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата или комплекса, включение радионуклида происходит через создание хелатирующего окружения, посредством которого радионуклид может быть скоординирован, хелатирован или образовать комплекс с полипептидом. Одним примером хелатора является полиаминополикарбоксилатный тип хелатора. Можно выделить два класса таких полиаминополикарбоксилатных хелаторов: макроциклические и ациклические хелаторы.

В одном воплощении PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс содержит хелатирующее окружение, обеспечиваемое полиаминокарбоксилатным хелатором, конъюгированным с PD-L1-связывающим полипептидом через тиольную группу остатка цистеина или эпсилон-аминогруппу остатка лизина.

Наиболее часто используемыми макроциклическими хелаторами для радиоизотопов индия, галлия, иттрия, висмута, радиоактинидов и радиолантанидов являются разные производные DOTA (1,4,7,10-тетраазациклодо декан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота). В одном воплощении хедатирующее окружение PD-L1-связывающего полипептида, PD-L1-связывающего полипептида в гетеродимерной форме, слитого белка, конъюгата или комплекса обеспечено DOTA или ее производным. Более конкретно, в одном воплощении хелатирующий полипептид, охватываемый настоящим изобретением, получают путем взаимодействия производного DOTA 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-трис-уксусная кислота-10-малеимидоэтилацетамида (малеимидомоамид-DOTA) с указанным полипептидом. В одном воплощении хелатирующий полипептид, охватываемый настоящим изобретением, получают путем взаимодействия производного DOTA DOTAGA (2,2',2''-(10-(2,6-диоксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетокси) с указанным полипептидом. Кроме

того, в качестве хелаторов можно использовать 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту (NOTA) и ее производные. Следовательно, в одном воплощении хелатирующее окружение PD-L1-связывающего полипептида, PD-L1-связывающего полипептида в гетеродимерной форме, слитого белка, конъюгата или комплекса обеспечено NOTA или ее производным. В одном воплощении хелатирующий полипептид, охватываемый настоящим изобретением, получают путем взаимодействия производного NOTA NODAGA (2,2'-(7-(1-карбокси-4-((2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси)-4-оксобутил)-1,4,7-триазонан-1,4-диил) диуксусной кислоты) с указанным полипептидом. Наиболее часто используемыми ациклическими полиаминокарбоксилатными хелаторами являются разные производные DTPA (диэтилентриамин-пентауксусная кислота). Следовательно, полипептиды, имеющие хелатирующее окружение, обеспечиваемое диэтилентриаминпентауксусной кислотой или ее производными, также охвачены настоящим изобретением.

В других аспектах настоящего изобретения предложены полинуклеотид, кодирующий PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок или комплекс, как описано в данном описании изобретения; экспрессионный вектор, содержащий указанный полинуклеотид; и клетка-хозяин, содержащая указанный экспрессионный вектор.

Кроме того, в данном описании изобретения предложен способ получения PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка или комплекса, как описано выше, включающий культивирование указанной клетки-хозяина в условиях, разрешающих экспрессию указанного полипептида с этого экспрессирующего вектора, и выделение полипептида.

Альтернативно, PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок или комплекс по настоящему изобретению может быть получен посредством небиологического пептидного синтеза с использованием аминокислот и/или производных аминокислот, имеющих защищенные реакционноспособные боковые цепи, небиологического пептидного синтеза, включающего

- последовательное присоединение аминокислот и/или производных аминокислот с образованием полипептида, слитого белка или комплекса, как описано здесь, имеющего защищенные реакционноспособные боковые цепи,

- удаление защитных групп с реакционноспособных боковых цепей полипептида, слитого белка или комплекса, и

- фолдинг полипептида в водном растворе.

Комплекс, раскрытый здесь, также может быть получен посредством конъюгирования по меньшей мере одного PD-L1-связывающего полипептида или слитого белка, описанных здесь, по меньшей мере с одним антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. Специалисту в данной области известны способы конъюгирования, такие как обычные способы химического конъюгирования, например с использованием заряженных сукцинимидиловых сложных эфиров или карбодиимидов.

Следует понимать, что PD-L1-связывающий полипептид по настоящему изобретению может быть полезен в качестве терапевтического, диагностического и/или прогностического агента сам по себе или в качестве средства нацеливания других терапевтических или диагностических агентов, например с прямыми или косвенными воздействиями на PD-L1. Прямой терапевтический эффект может быть, например, осуществлен путем ингибирования передачи сигналов через PD-L1. Непрямой терапевтический эффект может быть, например, осуществлен путем предварительного нацеливания с использованием PD-L1-связывающих полипептидов, как описано выше.

Таким образом, в еще одном аспекте предложена композиция, содержащая PD-L1-

связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс, как описано здесь, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В одном воплощении указанная композиция, кроме того, содержит по меньшей мере один дополнительный активный агент, например по меньшей мере два дополнительных активных агента, например по меньшей мере три дополнительных активных агента. Неограничивающими примерами дополнительных активных агентов, которые могут оказаться полезными в такой комбинации, являются модификаторы иммунного ответа и противораковые агенты, как описано здесь.

Небольшой размер и устойчивость PD-L1-связывающих полипептидов по настоящему изобретению обеспечивают некоторые преимущества по сравнению с традиционной терапией на основе моноклональных антител. Такие преимущества включают преимущества в составе, способах введения, таких как альтернативные пути введения, введении в более высоких дозах, чем дозы антител, и отсутствие Fc-опосредованных побочных эффектов. Агенты по настоящему изобретению предназначены для перорального, местного, внутривенного, внутрибрюшинного, подкожного, легочного, трансдермального, внутримышечного, интраназального, буккального, сублингвального или суппозиторного введения, например для местного введения. Кроме того, многие болезни и расстройства, такие как рак и инфекционное заболевание, ассоциированы с более чем одним фактором. Таким образом, комплекс, как он определено здесь, обеспечивает преимущество нацеливания на дополнительный антиген вместе с PD-L1.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен описанный здесь PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для использования в качестве лекарственного средства, прогностического агента и/или диагностического агента. В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения в лечении, диагностике или прогнозировании расстройства, связанного с PD-L1.

В одном воплощении указанный PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция предназначены для применения в качестве лекарственного средства. В более конкретном воплощении предложены описанные здесь PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения в качестве лекарственного средства для модулирования функции PD-L1 in vivo. При использовании здесь, термин "модулировать" относится к изменению активности, такому как приведение функции PD-L1 в гипоморфное состояние, частичное ингибирование или полное ингибирование функции PD-L1.

В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения в лечении PD-L1 -ассоциированных расстройств.

В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для использования в диагностике PD-L1-ассоциированных расстройств.

В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для использования в прогнозировании PD-L1-ассоциированных расстройств.

При использовании здесь термин "PD-L1-ассоциированное расстройство" относится к любому расстройству, заболеванию или состоянию, в котором PD-L1-опосредованная передача сигнала играет регуляторную роль. Примеры таких PD-L1-ассоциированных расстройств включают инфекционные и раковые заболевания.

Следует понимать, что указанный PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок,

конъюгат, комплекс или композиция можно использовать в качестве единственного диагностического или прогностического агента или в качестве сопутствующего диагностического и/или прогностического агента.

В одном воплощении указанное PD-L1-ассоциированное расстройство выбрано из группы, состоящей из инфекционных и раковых заболевания. Неограничивающие примеры инфекционных заболеваний включают хроническую вирусную инфекцию, например выбранную из группы, состоящей из вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита B (HBV) и вируса гепатита C (HCV). Специалисту в данной области понятно, что рак, подходящий для лечения, диагностики и/или прогнозирования с использованием PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или композиции, может представлять собой солидный опухолевый рак или несолидный опухолевый рак, характеризуемый повышенной экспрессией PD-L1. Неограничивающие примеры таких раковых заболеваний включают рак кожи, такой как меланома и немеланомный рак кожи (NMSC); рак легкого, такой как мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC); рак головы и шеи, почечно-клеточная карцинома (RCC), рак мочевого пузыря, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, глиому, глиобластому, карциному печени, рак желчного пузыря, рак щитовидной железы, рак кости, рак шейки матки, рак матки, рак вульвы, рак эндометрия, рак яичка, рак почки, карцинома пищевода, рак мозга/ЦНС, нейрональные раковые заболевания, мезотелиому, саркомы, аденокарциному тонкой кишеки и детские злокачественные опухоли; лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз и множественную миелому.

В одном конкретном воплощении указанный рак выбран из группы, состоящей из меланомы, NSCLC, рака головы и шеи, RCC, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колотектального рака, рака желудка, рака яичника, рака поджелудочной железы и рака простаты, например рака, выбранного из группы, состоящей из меланомы, NSCLC, рака головы и шеи, RCC и рака мочевого пузыря.

В одном воплощении может быть полезно вводить терапевтически эффективное количество PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или композиции, как описано здесь, вместе с по меньшей мере одним вторым лекарственным веществом, таким как противораковый агент или агент, модифицирующий иммунный ответ.

В одном воплощении предложен PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для использования в прогнозировании и/или диагностике вместе с по меньшей мере одним маркером клеточной пролиферации. Неограничивающими примерами предполагаемых маркеров пролиферации клеток являются маркеры, выбранные из группы, состоящей из Ki-67, AgNOR, холина, класпина, циклина A, CYR61, Cdk1, гистона H3, HsMCM2, IL-2, Ki-S1, Ki-S2, LigI, MCM2, MCM6, MCM7, митозина, p120, PCNA, PDPK, PLK, STK1, TK-1, топоизомеразы II-альфа и TPS.

В родственном аспекте предложен способ лечения PD-L1-ассоциированного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или композиции, как описано здесь. В более конкретном воплощении указанного способа описанный здесь PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция модулируют функцию PD-L1 in vivo. Специалисту в данной области понятно, что любое описание, относящееся к использованию описанного здесь PD-L1 связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или

композиции для лечения заболевания или расстройства, одинаково важно для соответствующего терапевтического метода. Для краткости, такое описание не будет здесь повторяться.

В одном конкретном воплощении указанный способ лечения, особенно релевантный для лечения PD-L1-ассоциированных раковых заболеваний, включает в себя стадии:

- приведения субъекта в контакт с описанным здесь PD-L1-связывающим полипептидом, слитым белком, конъюгатом или комплексом, содержащим предварительно нацеленный фрагмент, или с композицией, содержащей указанный PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс, содержащий предварительно нацеленный фрагмент, и

- приведения субъекта в контакт с комплементарным предварительно нацеленным фрагментом, содержащим радионуклид.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ обнаружения PD-L1, включающий предоставления образца, предположительно содержащего PD-L1, приведение указанного образца в контакт с PD-L1-связывающим полипептидом, слитым белком, конъюгатом, комплексом или композицией, как описано здесь, и обнаружение связывания PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или композиции, указывающего на присутствие PD-L1 в образце.

В одном воплощении указанный способ дополнительно содержит промежуточную стадию промывки для удаления несвязанного полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или композиции после контакта с образцом.

В другом воплощении указанный способ является диагностическим или прогностическим способом определения присутствия PD-L1 у субъекта, где способ включает следующие стадии:

а) приведение субъекта или образца, выделенного из субъекта, в контакт с PD-L1-связывающим полипептидом, слитым белком, конъюгатом, комплексом или композицией, описанными здесь, и

б) получение значения, соответствующего количеству PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или композиции, связанному в указанном субъекте или с указанным образцом.

В одном воплощении указанный способ дополнительно включает промежуточную стадию промывки для удаления несвязанного полипептида, слитого белка, конъюгата или композиции после контакта с субъектом или образцом и до получения значения.

В одном воплощении этого диагностического или прогностического способа указанный PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс содержит предварительно нацеленный фрагмент, как описано здесь, и стадия приведения в контакт (а) способа дополнительно включает приведение субъекта в контакт с комплементарным предварительно нацеленным фрагментом, меченным детектируемой меткой, такой как радионуклидная метка.

В одном воплощении указанный способ дополнительно включает стадию сравнения указанного значения с эталоном. Указанный эталон может быть числовым значением, пороговым значением или визуальным индикатором, например основанным на цветной реакции. Специалисту в данной области техники понятно, что в данной области известны и могут быть пригодными для использования разные способы сравнения с эталоном.

В одном воплощении такого способа указанным субъектом является млекопитающее, такое как человек. В одном воплощении указанный способ осуществляют in vivo. В другом воплощении указанный способ осуществляют in vitro.

В одном воплощении диагностический или прогностический способ представляет

собой способ медицинской визуализации in vivo, как обсуждалось выше. Такой способ включает системное введение млекопитающему PD-L1-связывающего компонента, как раскрыто здесь (то есть полипептида самого по себе, или слитого белка, конъюгата, комплекса, или композиции, содержащего его). PD-L1-связывающий компонент прямо или опосредовано метят меткой, содержащей радионуклид, подходящей для медицинской визуализации (см. выше список предполагаемых радионуклидов). Кроме того, способ медицинской визуализации включает получение одного или более изображений по меньшей мере части организма субъекта с использованием прибора для медицинской визуализации, где указанное(ые) изображение(я) указывает(ют) на присутствие радионуклида в организме.

Хотя изобретение описано со ссылкой на различные типичные аспекты и воплощения, специалистам в данной области техники понятно, что могут быть сделаны различные изменения, и его элементы могут быть заменены эквивалентами, не выходя за пределы объема изобретения. Кроме того, может быть сделано множество модификаций для адаптации конкретной ситуации или молекулы к принципам изобретения без отклонения от ее существенного объема. Следовательно, предполагается, что изобретение не ограничено каким-либо конкретным воплощением, но что изобретение включает все воплощения, входящие в объем прилагаемой формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 представлен перечень аминокислотных последовательностей для примеров PD-L1 -связывающих полипептидов по настоящему изобретению (SEQ ID NO: 1-814), а также тяжелой цепи (HC_{Lam}; SEQ ID NO: 815) и легкой цепи (LC_{Lam}; SEQ ID NO: 816) PD-1-связывающего моноклонального антитела Lam и тяжелой цепи (HC_{Ipi}; SEQ ID NO: 817) и легкой цепи (LC_{Ipi}; SEQ ID NO: 818) CTLA-4-связывающего моноклонального антитела Ipi. В PD-L1-связывающих полипептидах по настоящему изобретению идентифицированные PD-L1-связывающие мотивы (BM) занимают положения от остатка 8 до остатка 36 в каждой последовательности. Аминокислотные последовательности полипептидов длиной 49 аминокислотных остатков (BMod), которые, как предполагается, образуют трехспиральный пучок в каждом из этих Z-вариантов, занимают положения от остатка 7 до остатка 55.

На Фиг. 2 показано связывание двух полипептидов первого поколения с человеческим PD-L1, при анализе с помощью Biacore, как описано в Примере 3. Z-варианты (A) Z13091 (SEQ ID NO: 776) и (B) Z13156 (SEQ ID NO: 781 вводили в концентрациях 50 нМ (черный), 5 нМ (темно-серый) и 0,5 нМ (светло-серый) над чипом CM5 с иммобилизованным hPD-L1.

На Фиг. 3 показано отсутствие ответа SPR (поверхностного плазмонного резонанса) на (A) hPD-L2, (B) hB7-H3 и (C) hB7-H4, что проиллюстрировано здесь с PD-L1-связывающими полипептидами Z13091 (SEQ ID NO: 776) и Z13156 (SEQ ID NO: 781), введенными в концентрациях 50 нМ, 5 нМ и 0,5 нМ.

На Фиг. 4 показаны спектры кругового дихроизма (CD) двух первых поколений PD-L1-связывающих полипептидов. Спектры CD при длинах волн от 250 до 195 нМ, полученные при 20°C до (пунктирная линия) и после (сплошная линия) измерения переменной температуры (VTM), показаны для (A) Z15168-Cys (SEQ ID NO: 809) и (B) Z15169-Cys (SEQ ID NO: 810).

На Фиг. 5 показано связывание двух полипептидов второго поколения с человеческим PD-L1 при анализе с помощью Biacore, как описано в Примере 7. Z-варианты (A) Z17964 (SEQ ID NO: 2) и (B) Z18064 (SEQ ID NO: 1) вводили в концентрациях 135 нМ (черные),

45 нМ (темно-серые) и 15 нМ (светло-серые) над чипом CM5 с иммобилизованным hPD-L1.

На Фиг. 6 показаны спектры кругового дихроизма (CD) для двух PD-L1-связывающих полипептидов второго поколения. Спектры CD при длинах волн от 250 до 195 нМ, собранные при 20°C до (пунктирная линия) и после (сплошная линия) измерения переменной температуры (VTM), показаны для (A) Z18064 (SEQ ID NO: 1) и (B) Z18090 (SEQ ID NO: 17).

На Фиг. 7 представлено схематическое изображение конструкции комплексов в соответствии с описанием, полученных, как описано в Примере 8. "Z" обозначает PD-L1-нацеленный Z-вариант Z15170 (SEQ ID NO: 814), который генетически слит с N-концом (7A и 7B) или C-концом (7C и 7D) тяжелой (7A и 7D) или легкой (7B и 7C) цепей анти-PD-1 моноклонального антитела Lam или анти-CTLA-4 моноклонального антитела Ipi посредством линкера из 15 остатков $(GGGGS)_3$.

На Фиг. 8 показана двойная специфичность связывания комплексов, проанализированная с помощью анализа захвата в системе Biacore, как описано в Примере 8. (A) Z15170-HC_{Lam} и (B) Z15170-LC_{Lam} пропускали в течение 5 минут над поверхностями чипа с иммобилизованным PD-1, с последующим введением PD-L1 в концентрации 100 и/или 500 нМ соответственно. (C) Z15170-HC_{Ipi}; и (D) Z15170-LC_{Ipi} пропускали в течение 5 минут над поверхностью чипа с иммобилизованным CTLA-4, с последующим введением PD-L1 в концентрации 100 и 500 нМ соответственно.

На Фиг. 9 показан результат ингибирования PD-L1 и CTLA-4 посредством комплексов на основе Ipi, проанализированного в анализе смешанной культуры лимфоцитов, как описано в Примере 8. (A) Уменьшение количества клеток MDA-MB231 и (B) увеличение количества CD3+ T-клеток при увеличении концентраций комплексов на основе Ipi: HC_{Ipi}-Z15170, LC_{Ipi}-Z15170, Z15170-HC_{Ipi} и Z15170-LC_{Ipi}.

На Фиг. 10 показаны ПЭТ-изображения проекции максимальной интенсивности (MIP) для ксенотрансплантатных мышей. (A) MIP мышей с ксенотрансплантатом опухоли LOX (слева) и ксенотрансплантатами опухоли SUDHL6 (справа) через 30-90 минут после введения [^{18}F]AlF-NOTA-Z15168. (B) MIP мышей с ксенотрансплантатами опухоли LOX через 30-90 минут после введения [^{18}F]AlF-NOTA-Z15168 (слева) на исходном уровне и (справа) после предварительного блокирования с помощью 400 мкг NOTA-Z15168.

На Фиг. 11 показаны результаты биораспределения ex vivo для мышиных моделей ксенотрансплантатов LOX и SUDHL6, которые анализировали непосредственно после сбора данных ПЭТ. Результаты отображаются в единицах (A) стандартизованного уровня накопления (SUV) и (B) соотношения опухоль:кровь. Планки погрешностей представляют стандартное отклонение.

На Фиг. 12 показан результат сканирования всего тела макак-резусов. MIP (просуммировано за 90-180 минут; цветные инвертированные изображения) макак-резусов, которым вводили с (A) [^{18}F]AlF-NOTA-Z15168 и (B) [^{18}F]AlF-NOTA-Z18609. (C) Среднее накопление изотопов за ≈120-180 минут в разных органах, выраженное в единицах SUV. Планки погрешностей представляют стандартное отклонение.

Примеры

Краткое изложение

В следующих ниже примерах описана разработка новых молекул Z-вариантов, нацеленных на человеческий лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1), также

известный как человеческий B7-гомолог 1 (B7-H1) и кластер дифференцировки 274 (CD274), на основе технологии фагового дисплея. Описанные здесь PD-L1-связывающие полипептиды были секвенированы и их аминокислотные последовательности указаны на Фиг. 1 с идентификаторами последовательности SEQ ID NO: 1-808. В Примерах также описана характеристика PD-L1-связывающих полипептидов и продемонстрирована функциональность указанных полипептидов in vitro.

Пример 1

Отбор и скрининг PD-L1-связывающих Z-вариантов

В этом Примере используют человеческий PD-L1 (hPD-L1) в качестве мишени в отборе с помощью фагового дисплея с использованием фаговой библиотеки Z-вариантов. В отобранных клонах секвенировали ДНК, полученную в периплазматических фракциях E. coli, и анализировали против PD-L1 в ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ).

Материалы и методы

Биотинилирование целевого белка: hPD-L1 (человеческий PD-L1 Fc Chimera, R&D Systems, каталожный номер 156-B7-100) биотинилировали с использованием No-Weigh EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Биотина (Thermo Scentific, каталожный номер 21327) при 10-кратном молярном избытке, в соответствии с рекомендациями производителя. Реакцию проводили при комнатной температуре (RT) в течение 40 минут. Последующую замену буферам на PBS (10 мМ фосфат, 137 мМ NaCl, 2,68 мМ KCl, pH 7,4) выполняли с использованием диализной кассеты Slide-a-lyzer (10000 MWCO, Thermo Scientific, каталожный номер 66383) в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Отбор PD-L1-связывающих Z-вариантов с использованием фагового дисплея: Для отбора PD-L1-связывающих Z-вариантов использовали библиотеку случайных вариантов белка Z, представленного на бактериофаге, которую конструировали в фагмиде pAY02592, по существу как описано в Grönwall et al. (2007) J Biotechnol, 128:162-183. В этой библиотеке альбумин-связывающий домен (ABD, GA3 белка G из штамма Streptococcus G148) используют в качестве партнера слияния с Z-вариантами. Библиотека обозначена как Zlib006Naive.II и имеет размер 1,5×1010 представителей библиотеки (Z-вариантов). Клетки RRIΔM15 E.coli (Rüther et al., (1982) Nucleic Acids Res 10:5765-5772) из глицериновой популяции, содержащей фагмидную библиотеку Zlib006Naive.II, инокулировали в 20 л определенной среды, не содержащей пролина [3 г/л KH_2PO_4, 2 г/л K_2HPO_4, 0,02 г/л урацила, 6,7 г/л YNB (Difco™ Yeast Nitrogen Base без аминокислот, Becton Dickinson), 5,5 г/л моногидрата глюкозы, 0,3 г/л L-аланина, 0,24 г/л L-аргинина моногидрохлорида, 0,11 г/л L-аспарагина моногидрата, 0,1 г/л L-цистеина, 0,3 г/л L-глутаминовой кислоты, 0,1 г/л L-глутамина, 0.2 г/л глицина, 0.05 г/л L-гистидина, 0,1 г/л L-изолейцина, 0,1 г/л L-лейцина, 0,25 г/л L-лизина моногидрохлорида, 0,1 г/л L-метионина, 0,2 г/л L-фенилаланина, 0,3 г/л L-серина, 0,2 г/л L-треонина, 0,1 г/л L-триптофана, 0,05 г/л L-тирозина, 0,1 г/л L-валина], с добавлением 100 мкг/мл ампициллина. Культуры выращивали при 37°C в ферментере (Belach Bioteknik, BR20). Когда клетки достигали оптической плотности при 600 нм (OD_{600}) равной 0,75, примерно 2,6 л культуры инфицировали с использованием 10-кратного молярного избытка фага-помощника M13K07 (New England Biolabs, каталожный номер N0315S). Клетки инкубировали в течение 30 мин, после чего ферментер заполняли до 20 л культуральной средой (2,5 г/л $(NH_4)_2SO_4$; 5,0 г/л дрожжевого экстракта (Merck 1.03753.0500); 25 г/л пептона (Scharlau 07-119); 2 г/л K_2HPO_4; 3 г/л KH_2PO_4; 1,25 г/л $Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$; 0,1 мл/л пеногасителя Breox FMT30) с добавлением 100 мкМ изопропил-β-D-1-

тиогалактопиранозида (IPTG) для индукции экспрессии и 50 мкг/мл ампициллина, 12,5 мкг/мл карбенициллина, 25 мкг/мл канамицина, 35 мл/л 1,217 М $MgSO_4$ и 10 мл раствора микроэлементов [129 мМ $FeCl_3$; 36,7 мМ $ZnSO_4$; 10,6 мМ $CuSO_4$; 78,1 мМ $MnSO_4$; 94,1 мМ $CaCl_2$, растворенные в 1,2 М HCl]. Культивирование с ограничением по глюкозе начали с добавления 600 г/л раствора глюкозы в реактор (15 г/ч в начале, 40 г/ч в конце ферментации через 17 часов). Величину pH поддерживали при 7 посредством автоматического добавления 25% NH_4OH, добавляли воздух (10 л/мин) и мешалку устанавливали для поддержания уровня растворенного кислорода выше 30%. Культивируемые клетки удаляли фильтрацией в тангенциальном потоке.

Частицы фага осаждали из супернатанта да раза в ПЭГ/NaCl (полиэтиленгликоль/хлорид натрия), фильтровали и растворяли в PBS и глицерине, как описано в Grönwall et al., см. выше. Фаговые концентраты хранили при -80°C до использования.

Отборы с использованием биотинилированного hPD-L1 выполняли за 4 цикла, исходно разделенных на два разных трека (1 и 2). По мере продолжения отбора треки были дополнительно разделены в соответствии с целевой концентрацией и количеством и/или временем промывок с конечным получением девяти треков в цикле 4. Точнее, первый трек (1) был разделен во втором-четвертом циклах, в результате чего получилось в общей сложности два трека (от 1-1 до 1-2) в цикле 2, четыре трека (от 1-1-1 до 1-2-2) в цикле 3 и шесть треков (от 1-1-1-1 до 1-2-2-1) в цикле 4. Второй трек (2) был разделен в третьем-четвертом циклах, в результате чего получили в общей сложности два трека (от 2-1-1 до 2-1-2) в цикле 3, три трека (от 2-1-1-1 до 2-1-2-1) в цикле 4. В треке 1 с потомством использовали Dynabeads® M-280 стрептавидин (SA-гранулы, Invitrogen, каталожный номер 11206D) для захвата комплексов hPD-L1:Z-вариант. В треке 2 вместо них использовали Dynabeads® Protein A (SPA-beads, Invitrogen, каталожный номер 10002D) для захвата комплексов hPD-L1:Z-вариант путем связывания с Fc-частью химерного белка hPD-L1 Fc.

Получение фаговых концентратов, процедуру отбора и амплификацию фага между циклами отбора проводили по существу так, как описано для отбора с использованием другой биотинилированной мишени в WO 2009/077175 со следующим исключением: буфер для отбора состоял из PBS с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS, Gibco, каталожный номер 10108-165) и 0,1% Tween20 (Acros Organics, каталожный номер 233362500).

Чтобы уменьшить количество фоновых связывающих агентов, в каждом цикле выполняли предварительный отбор. При предварительном отборе использовали те же типы гранул, что и при отборе, то есть SA-гранулы в треке 1 и SPA-гранулы в треке 2. Во всех треках цикла 1-4, предварительный отбор выполняли с использованием SA- или SPA-гранул, покрытых биотинилированным человеческим IgG-Fc (Jackson ImmunoResearch Lab, каталожный номер 009-060-008). Кроме того, в цикле 1, трек 1, предварительный отбор выполняли с использованием SA-гранул, покрытых смесью hPD-L2 (человеческий PD-L2 Fc Chimera; R&D Systems, каталожный номер 1224-PL-100), hB7-H3 (человеческий B7-H3 Fc Chimera; R&D Systems, каталожный номер 1027-B3-100), hB7-H4 (человеческий B7-H4; R&D Systems, каталожный номер 6576-B7-50), предварительно биотинилированных, как описано для hPD-L1. В цикле 1, трек 2, предварительный отбор выполняли с использованием SPA-гранул, покрытых смесью биотинилированного PD-L2 и биотинилированного B7-H3. Во время предварительной отбора фаговый концентрат инкубировали с покрытыми гранулами с опрокидыванием в течение 30-90 мин при комнатной температуре. Все пробирки и гранулы, используемые

в предварительном отборе или отборе, предварительно блокировали PBS с добавлением 3% бычьего сывороточного альбумина (BSA, Sigma A3059-100G) и 0,1% Tween20. Отбор выполняли в растворе при комнатной температуре и время отбора составляло примерно 120 мин, с последующей промывкой PBS + 0,1% Tween20 и захватом комплексов мишень-фаг SA-гранулами или SPA-гранулами с использованием 1 мг гранул на 1,6 или 8,5 мкг биотинилированного hPD-L1 соответственно.

Для амплификации фаговых частиц между циклом отбора 1 и 2, клетки штамма E. coli ER2738 (Lucigen, Middleton, WI, USA) использовали для инфицирования и выращивали в среде с добавлением 20 мкг/мл тетрациклина. Допускали 5-кратный избыток фага-помощника M13K07 по сравнению с бактериями для инфицирования бактерий в логарифмической фазе.

Таблица 2: Отбор с использованием биотинилированной химеры hPD-L1 Fc

Цикл	Трек отбора	Фаговый концентрат из библиотеки или трек отбора	Белки, используемые в предварительном отборе	Концентрация мишени (нМ)	Число промывок	Продолжительность последней промывки (ч)
1	1	Zlib006Naive.II	IgG-Fc, hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4	100	2	
1	2	Zlib006Naive.II	IgG-Fc, hPD-L2, hB7-H3	100	2	
2	1-1	1	IgG-Fc	66	4	
2	1-2	1	IgG-Fc	10	4	
2	2-1	2	IgG-Fc	66	4	
3	1-1-1	1-1	IgG-Fc	44	6	
3	1-1-2	1-1	IgG-Fc	10	6	
3	1-2-1	1-2	IgG-Fc	1	6	
3	1-2-2	1-2	IgG-Fc	0.5	10	
3	2-1-1	2-1	IgG-Fc	44	6	
3	2-1-2	2-1	IgG-Fc	10	6	
4	1-1-1-1	1-1-1	IgG-Fc	30	10	
4	1-1-1-2	1-1-1	IgG-Fc	10	31	1
4	1-1-2-1	1-1-2	IgG-Fc	10	31	15
4	1-2-1-1	1-2-1	IgG-Fc	0,5	10	
4	1-2-1-2	1-2-1	IgG-Fc	0.2	31	64 [4°C]
4	1-2-2-1	1-2-2	IgG-Fc	0.05	31	15
4	2-1-1-1	2-1-1	IgG-Fc	30	10	
4	2-1-1-2	2-1-1	IgG-Fc	10	31	1
4	2-1-2-1	2-1-2	IgG-Fc	10	31	15

Амплификацию фаговых частиц между циклами отбора 2 и 4 осуществляли путем инфицирования бактерий в растворе следующим образом. После инфицирования E. coli ER2738 в логарифмической фазе фаговыми частицами, добавляли TSB с добавлением 2% глюкозы, 10 мкг/мл тетрациклина и 100 мкг/мл ампициллина, с последующей инкубацией с вращением в течение 30 мин при 37°C. После этого бактерии инфицировали фагом-помощником M13K07 в 5-кратном избытке. Инфицированные бактерии осаждали центрифугированием, ресуспендировали в среде TSB-YE с добавлением 100 мкМ IPTG, 25 мкг/мл канамицина и 100 мкг/мл ампициллина и выращивали в течение ночи при 30°C. Ночные культуры центрифугировали, и фаговые частицы в супернатанте дважды

осаждали буфером ПЭГ/NaCl. Наконец фаговые частицы ресуспендировали в буфере для отбора перед внесением в следующий цикл отбора.

В заключительном цикле отбора бактерии в логарифмической фазе инфицировали элюатом и разбавляли перед распределением на планшеты TBAB (30 г/л триптозный кровяной агар, Oxoid, каталожный номер CM0233B) с добавлением 0,2 г/л ампициллина для образования отдельных колоний для использования в скрининге с помощью ELISA.

Обзор стратегии выбора, описывающий повышенную жесткость в последующих циклах, с использованием пониженной концентрации мишени и увеличенного количества промывок, показан в Таблице 2. Промывки проводили в течение 1 мин, если иное не указано в Таблице 2, с использованием PBST 0,1% (PBS с добавлением 0,1% Tween-20), и элюирование проводили, как описано в WO 2009/077175.

Получение Z-вариантов для ELISA: Z-варианты получали путем инокуляции отдельных колоний, полученных в отборах в 1 мл среды TSB-YE с добавлением 100 мкг/мл ампициллина и 1 мМ IPTG в планшетах с глубокими лунками (Nunc, каталожный номер 278752). Планшеты инкубировали с вращением в течение 24 ч при 37°C. Клетки осаждали путем центрифугирования, ресуспендировали в 200 мкл PBST 0,05% и замораживали при -80°C для высвобождения периплазматической фракции клеток. Замороженные образцы оттаивали на водяной бане, и процедуру замораживания-оттаивания повторяли восемь раз. 600 мкл 0,05% PBST добавляли к оттаявшим образцам и клетки осаждали путем центрифугирования.

Конечный супернатант периплазматического экстракта содержал Z-варианты в виде слияния с ABD, экспрессированные как AQHDEALE-[Z#####]-VDYV-[ABD]-YVPG (Grönwall et al., см. выше). Z##### относится к отдельным Z-вариантам из 58 аминокислотных остатков.

ELISA-скрининг Z-вариантов: Связывание Z-вариантов с hPD-L1 анализировали с помощью ELISA. 96-луночные ELISA планшеты с половинным объемом лунок (Costar, каталожный номер 3690) покрывали при 4°C в течение ночи 2 мкг/мл анти-ABD козлиного антитела (произведенного в лаборатории), разбавленного в покрывающем буфере (50 мМ карбонат натрия, pH 9,6; Sigma, каталожный номер C3041). Раствор антител сливали и лунки промывали водой и блокировали 100 мкл PBSC (PBS с добавлением 0,5% казеина; Sigma, каталожный номер C8654) в течение 1-3 ч при к.т. Удаляли блокирующий раствор и 50 мкл периплазматических растворов, разбавленных 1:1 PBST 0,05%, добавляли в лунки и инкубировали в течение 1,5-2,5 ч при к.т. при медленном перемешивании. В качестве пустой пробы вместо периплазматического образца добавляли 0,05% PBST. Супернатанты сливали и лунки промывали 4 раза 0,05% PBST. Затем в каждую лунку добавляли 50 мкл биотинилированного hPD-L1 в концентрации 0,32 нМ в PBSC. Планшеты инкубировали в течение 1 часа при к.т., а затем промывали, как описано выше. Стрептавидин-конъюгированную HRP (Thermo Scientific, каталожный номер N100), разведенную 1:30000 в PBSC, добавляли в лунки, и планшеты инкубировали в течение примерно 1 часа. После промывки, как описано выше, 50 мкл субстрата ImmunoPure TMB (Thermo Scientific, каталожный номер 34021) добавляли в лунки и планшеты обрабатывали в соответствии с рекомендациями изготовителя. Поглощение при 450 нм измеряли с использованием ридера для многолуночных планшетов, Victor^3 (Perkin Elmer).

Секвенирование: Параллельно со скринингом ELISA все клоны секвенировали. ПЦР-фрагменты амплифицировали из одиночных колоний, секвенировали и анализировали, по существу как описано в WO 2009/077175.

EC50 анализ Z-вариантов: При выборе PD-L1-связывающих Z-вариантов

анализировали ответ на серию разбавлений биотинилированного hPD-L1 после процедуры, описанной выше. Z-варианты разбавляли 1:1 в 0,05% PBST. Биотинилированный hPD-L1 добавляли в концентрации 40 нМ и последовательно разводили 1:4 вплоть до 32 пМ. В качестве фонового контроля все Z-варианты также анализировали без добавления целевого белка. Образцы периплазмы, содержащие PD-L1-связывающий Z-вариант Z13112 (SEQ ID.NO: 777), вносили на каждый планшет и анализировали в качестве положительного контроля. Пераплазму, содержащую только фрагмент ABD, использовали в качестве отрицательного контроля. В том же анализе тестировали специфичность Z-вариантов путем инкубирования образцов периплазмы с четырьмя разными биотинилированными контрольными белками hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 и IgGFc соответственно, добавленными в концентрации 8 нМ. Данные анализировали с использованием GraphPad Prism 5 и нелинейной регрессии и рассчитывали значения EC50 (половина максимальной эффективной концентрации).

Результаты

Отбор PD-L1-связывающих Z-вариантов с использованием фагового дисплея: Отдельные клоны были получены после четырех циклов отбора с использованием фагового дисплея и биотинилированного hPD-L1.

ELISA-скриниг Z-вариантов: Клоны, полученные после четырех циклов отбора, получали в 96-луночных планшетах и подвергали скринингу в отношении hPD-L1-связывающей активности в ELISA. Было обнаружено, что несколько уникальных Z-вариантов дают ответ 0,3 AU (антительных единиц) или выше (соответствующий по меньшей мере 3-кратной пустой пробе) против hPD-L1 в концентрации 0,32 нМ. Средний ответ пустых проб составлял 0,067 AU.

Секвенирование: Секвенирование выполняли для клонов, полученных после четырех циклов отбора. Каждому варианту присваивали уникальный идентификационный номер ###, а отдельные варианты называли Z#####. Аминокислотные последовательности Z-вариантов длиной 58 аминокислотных остатков представлены на Фиг. 1 и в списке последовательностей как SEQ ID NO: 774-808. Установленные PD-L1-связывающие мотивы занимают положения от остатка 8 до остатка 36 в каждой последовательности. Аминокислотные последовательности полипептидов длиной 49 аминокислотных остатков, которые, как предполагается, образуют полный трехспиральный пучок в каждом из этих Z-вариантов, занимают положения от остатка 7 до остатка 55.

Анализ EC50 Z-вариантов: Подмножество Z-вариантов, имеющих самые высокие значения ELISA в ELISA-скрининге, описанном выше, было выбрано и подвергнуто целевому титрованию в формате ELISA. Образцы периплазмы инкубировали с серийным разведением биотинилированного hPD-L1. Образец периплазмы, содержащий Z13112 (SEQ ID NO: 777), подтвердивший связывание PD-L1 в анализе ELISA, был выбран в качестве положительного контроля и его использовали для нормализации разных планшетов относительно друг друга. Полученные значения анализировали и рассчитывали их соответствующие значения EC50 (Таблица 3).

Никакого существенного связывания не было обнаружено ни с одним из включенных контрольных белков семейства B7 (hPD-L2, hB7-H3 и hB7-H4), ни с контрольным белком IgGFc (включенным сюда, поскольку химерные Fc-белки использовали в отборе и скрининге). Эти результаты показывают, что выбранные Z-варианты специфичны в отношении PD-L1.

Таблица 3: Рассчитанные значения EC50 из титриметрического анализа ELISA

Z-вариант	SEQ ID NO:	EC50 (M)	Z-вариант	SEQ ID NO:	EC50 (M)
Z13080	774	$2,8 \times 10^{-10}$	Z13164	783	$2,2 \times 10^{-10}$
Z13088	775	$3,8 \times 10^{-10}$	Z13165	784	$2,4 \times 10^{-10}$
Z13091	776	$2,2 \times 10^{-10}$	Z13169	785	$1,5 \times 10^{-10}$
Z13104	788	$4,1 \times 10^{-10}$	Z13186	792	$4,7 \times 10^{-10}$
Z13112	777	$2,2 \times 10^{-10}$	Z13190	793	$2,6 \times 10^{-10}$
Z13115	789	$4,0 \times 10^{-10}$	Z13198	786	$1,6 \times 10^{-10}$
Z13117	790	$2,9 \times 10^{-10}$	Z13210	794	$3,5 \times 10^{-10}$
Z13134	791	$4,5 \times 10^{-10}$	Z13304	787	$3,2 \times 10^{-10}$
Z13147	779	$2,8 \times 10^{-10}$	Z13368	795	$4,8 \times 10^{-10}$
Z13154	780	$1,1 \times 10^{-10}$	Z13447	796	$2,9 \times 10^{-10}$
Z13158	782	$2,5 \times 10^{-10}$			

Пример 2

Субклонирование и получение подмножества первичных PD-L1-связывающих Z-вариантов

Материалы и методы

Субклонирование Z-вариантов с His_6-тегом: ДНК 14-ти PD-L1-связывающих Z-вариантов, Z13080 (SEQ ID NO: 774), Z13088 (SEQ ID NO: 775), Z13091 (SEQ ID NO: 776), Z13112 (SEQ ID NO: 777), Z13120 (SEQ ID NO: 778), Z13147 (SEQ ID NO: 779), Z13154 (SEQ ID NO: 780), Z13156 (SEQ ID NO: 781), Z13158 (SEQ ID NO: 782), Z13164 (SEQ ID NO: 783), Z13165 (SEQ ID NO: 784), Z13169 (SEQ ID NO: 785), Z13198 (SEQ ID NO: 786) и Z13304 (SEQ ID NO: 787) амплифицировали из вектора pAY02592 библиотеки. Применяли стратегию субклонирования для конструирования молекул мономерного Z-варианта с N-концевым His_6-тегом с использованием стандартных методов молекулярной биологии (по существу как подробно описано в WO 2009/077175 для Z-вариантов, связывающих другую мишень). Фрагменты Z-гена субклонировали в экспрессионный вектор pAY01448, что привело к кодируемой последовательности MGSSHHHHHHLQ-[Z#####]-VD.

Субклонирование Z-вариантов с C-концевым Cys: Два Z-варианта, Z13091 (SEQ ID NO: 776) и Z13156 (SEQ ID NO: 781), подвергли мутации так, чтобы N-конец начинался с аминокислот AE вместо VD, и затем субклонировали с C-концевым добавлением аминокислот VDC (вводящих уникальный цистеин в полипептид) с использованием стандартных методов молекулярной биологии. Полученные кодирующие последовательности упоминаются как Z15168-Cys (SEQ ID NO: 809) и Z15169-Cys (SEQ ID NO: 810) соответственно.

Культивирование: клетки E. coli T7E2 (GeneBridges) трансформировали плазмидами, содержащими фрагменты гена каждого соответствующего PD-L1-связывающего Z-варианта, и культивировали при 37°C в 940 мл среды TSB-YE с добавлением камимицина 50 мкг/мл. Чтобы индуцировать экспрессию белка, добавляли IPTG до конечной концентрации 0,2 мМ при OD_{600} равном 2, и культивирование инкубировали при 37°C

в течение еще 5 часов. Клетки собирали центрифугированием.

Очистка PD-L1-связывающих Z-вариантов с Hisfi-тегом: примерно 1-2 г каждого клеточного осадка ресуспендировали в 30 мл буфера для связывания (20 мМ фосфат натрия, 0,5 М NaCl, 20 мМ имидазол, pH 7,4) с добавлением Benzonase® (Merck, каталожный номер 1.01654.0001) до концентрации 15 Ед/мл. После разрушения клеток путем обработки ультразвуком, клеточный дебрис удаляли центрифугированием и каждый супернатант наносили на 1 мл колонку His GraviTrap IMAC (GE Healthcare, каталожный номер 11-0033-99). Загрязняющие вещества удаляли промывкой промывочным буфером (20 мМ фосфат натрия, 0,5 М NaCl, 60 мМ имидазол, pH 7,4), и PD-L1-связывающие Z-варианты затем элюировали элюирующим буфером (20 мМ фосфат натрия, 0,5 М NaCl, 500 мМ имидазол, pH 7,4). После очистки посредством IMAC белковый буфер меняли на PBS с использованием колонок PD-10 (GE Healthcare, каталожный номер 17-0851-01).

Очистка PD-L1-связывающих Z-вариантов с С-концевым Cys: Соответствующий клеточный осадок ресуспендировали в 20 мМ Tris-HCl, pH 8 (10 мл буфера/г клеточного осадка) и лизировали посредством термообработки в водяной бане при 90°С в течение 10 мин, с последующим охлаждением на льду примерно до 20°С. Добавляли Benzonase® (1 мкл/г клеточного осадка) и каждый клеточный лизат инкубировали при к.т. в течение 30 мин, затем центрифугированием удаляли клеточный дебрис. Для восстановления дисульфидов добавляли дитиотреитол (DTT; Acros organics, каталожный номер 165680250) до конечной концентрации 20 мМ с последующей инкубацией при к.т. в течение 1 часа. Очистку проводили с помощью анионного обмена с последующей хроматографией на обращенной фазе (RPC). Замену буфера на 20 мМ HEPES, 1 мМ EDTA, pH 7,2 выполняли с использованием колонок HiPrep 26/10 (GE Healthcare, каталожный номер 17-5087-01). Наконец, каждый Z-вариант очищали на колонках EndoTrap® red (Hyglos, каталожный номер 321063) для обеспечения низкого содержания эндотоксина.

Концентрацию каждого белка, очищенного любым описанным выше способом, определяли путем измерения поглощения при 280 нм с использованием спектрофотометра NanoDrop® ND-1000 и коэффициента экстинкции белка. Чистоту анализировали с помощью SDS-PAGE, окрашенного Coomassie Blue, и идентичность каждого очищенного Z-варианта подтверждали с использованием ВЭЖХ-МС-анализа (HPLC-MS 1100; Agilent Technologies).

Результаты

Культивирование и очистка: PD-L1-связывающие Z-варианты с His_6-тегом или С-концевым Cys экспрессировались в виде растворимых генных продуктов в E. coli. SDS-PAGE анализ каждого конечного белкового препарата показал, что они преимущественно содержали PD-L1-связывающий Z-вариант. Правильную идентичность и молекулярную массу каждого Z-варианта подтверждали анализом ВЭЖХ-МС.

Пример 3

Характеристика первичных PD-L1-связывающих Z-вариантов

В этом примере подмножество Z-вариантов было охарактеризовано с точки зрения стабильности и свойств связывания in vitro. Специфичность и аффинность к человеческому PD-L1 Z-вариантов анализировали с помощью SPR и связывание с клетками, экспрессирующими PD-L1, анализировали с использованием флуоресцентно активированной сортировки клеток (FACS). Кроме того, способность Z-вариантов блокировать связывание PD-L1 с его рецептором PD1 исследовали с использованием AlphaLISA.

Материалы и методы

Кинетика и специфичность анализа Biacore: Кинетические константы (k_a и k_d) и аффинности (K_D) для hPD-L1 были определены для 14-ти His_6-меченых Z-вариантов с использованием прибора Biacore 2000 (GE Healthcare). Некоторые Z-варианты также были протестированы в отношении связывания с использованием белков с родственными последовательностями hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 и mPD-L1 (химера мышиный PD-L1 Fc, R&D Systems, каталожный номер 1019-B7).

HPD-L1, hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 и mPD-L1 иммобилизовали в отдельных проточных ячейках на карбоксилированном декстрановом слое различных поверхностей чипов CM5 (GE Healthcare, каталожный номер BR100012). Иммобилизацию проводили с использованием химии аминного сочетания в соответствии с протоколом изготовителя и с использованием HBS-EP в качестве электродного буфера (0,01 M HEPES pH 7,4, 0,15 M NaCl, 3 мМ EDTA, 0,005% об./об. Surfactant P20, GE Healthcare, каталожный номер BR100188). Уровни иммобилизации лигандов на поверхности составляли 468-894 RU (резонансная единица) для hPD-L1, 537-742 RU для hPD-L2, 383 RU для hB7-H3, 538-659 RU для hB7-H4 и 482 RU для mPD-L1. Одну поверхность проточной ячейки на каждом чипе активировали и дезактивировали для использования в качестве пустого контроля во время введения аналита. В кинетическом эксперименте использовали HBS-EP в качестве электродного буфера, и скорость потока составляла 50 мкл/мин. Аналиты, то есть Z-варианты, каждый разводили в буфере HBS-EP в диапазоне концентраций от 1000 до 0,01 нМ и вводили в течение 5 мин с последующей диссоциацией в электродном буфере в течение 15-25 мин. После диссоциации поверхности регенерировали одним или двумя введениями 0,1% SDS. Кинетические константы вычисляли по сенсограммам с использованием модели Ленгмюра 1 : 1 программы BiaEvaluation 4.1 (GE Healthcare).

Анализ блокирования AlphaLISA: Способность Z-вариантов ингибировать связывание PD-L1 с PD-1 анализировали с помощью AlphaLISA и записи данных в многопланшетном ридере EnSpire 2300 (Perkin Elmer). hPD-1 (химера человеческий PD-1 Fc; R&D Systems, каталожный номер 1086-PD-050) был иммобилизован на акцепторных гранулах AlphaLISA (Perkin Elmer, каталожный номер 6772002) согласно рекомендациям изготовителя. Последовательные серийные разведения 1:3 His_6-меченых Z-вариантов до конечных концентраций 250 нМ - 12 пМ производили в 384-луночном планшете (Perkin Elmer, каталожный номер 6005350) и инкубировали в течение 1 часа с 10 нМ биотинилированным hPD-L1 в буфере AlphaLISA (Perkin Elmer, каталожный номер AL000F). hPD-1-покрытые акцепторные гранулы добавили до конечной концентрации 10 мкг/мл и инкубировали в течение 1 часа. Наконец, покрытые стрептавидином донорные гранулы (Perkin Elmer, каталожный номер 6772002) добавляли до конечной концентрации 40 мкг/мл и инкубировали в течение 30 мин. Все инкубации проводили при комнатной температуре в темноте. Планшет анализировали на приборе EnSpire, а значения IC_{50} рассчитывали с использованием GraphPad Prism 5.

Анализ клеточного связывания посредством FACS: Способность Z-вариантов связывать PD-L1-экспрессирующие клетки исследовали с использованием сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS). Клетки THP-1, культивированные в RPMI (Lonza, каталожный номер BE12-702F), содержащей 10% FBS, стимулировали 10 нг/мл IFNg (R&D Systems, каталожный номер 285-IF-100) в течение ночи, что приводило к стимуляции PD-L1. 150000 стимулированных и нестимулированных клеток пипетировали на лунку 96-луночного планшета с v-образным дном (Nunc, каталожный номер 277143) и клетки в планшете затем осаждали при 400 g в течение 3 минут при к.т.

Супернатанты удаляли и клетки ресуспендировали в 100 мкл PBS вместе с 2,5% FBS (окрашивающий буфер), содержащим 10 мкг/мл разных His-меченых Z-вариантов. Мышиное анти-PD-L1 антитело (R&D Systems, каталожный номер MAB1561) в количестве 1 мкг/мл использовали в качестве положительного контроля. Клетки, инкубированные с одним буфером, использовали в качестве отрицательного контроля. Клетки инкубировали в течение 1 часа при 8°C в темноте, два раза промывали 100 мкл окрашивающего буфера и ресуспендировали в 100 мкл окрашивающего буфера, содержащего козлиное анти-Z антитело (полученное в лаборатории) в концентрации 5 мкг/мл. Клетки, окрашенные положительным контролем, обрабатывали только буфером. Клетки инкубировали в течение 1 часа при 8°C в темноте, два раза промывали 100 мкл окрашивающего буфера и ресуспендировали в 100 мкл окрашивающего буфера, содержащего Alexa Fluor 647 куриное антитело против козлиного IgG (Life technologies, каталожный номер A21469) или Alexa Fluor 647 козлиное антитело против мышиного IgG (Life technologies каталожный номер A21236). Клетки еще раз инкубировали в течение 1 ч при 8°C в темноте, два раза промывали 100 мкл окрашивающего буфера и ресуспендировали в 200 мкл окрашивающего буфера. Данные для 10000 клеток были получены с использованием FACS Calibur (Beckman Coulter), и данные проанализировали с использованием программы Flowing 2.5.0 (Университет Турку). Среднюю интенсивность флуоресценции (MF1) использовали в качестве показателя связывающей способности.

Анализ спектроскопии кругового дихроизма (CD): Два очищенных Z-варианта с C-концевым цистеином Z15168-Cys (SEQ ID NO: 809) и Z15169-Cys (SEQ ID NO: 810), разбавляли до 0,5 мг/мл в 20 мМ HEPES, 1 мМ EDTA, pH 7,2. Для каждого разбавленного Z-варианта был получен спектр CD при 250-195 нм при 20°C. Кроме того, для определения температуры плавления (Tm) проводили измерение с переменной температурой (VTM). В случае VTM, поглощение измеряли при 221 нм, при этом температура повышалась от 20 до 90°C с угловым коэффициентом для температуры 5°C/мин. Новый спектр CD получали при 20°C после процедуры нагрева, чтобы изучить способность к рефолдингу Z-вариантов. Измерения CD проводили на спектрополяриметре Jasco J-810 (Jasco Scandinavia AB) с использованием кюветы с длиной оптического пути 1 мм.

Результаты

Анализ кинетики и специфичности посредством Biacore: Взаимодействия 14 His_6-меченых PD-L1-связывающих Z-вариантов с hPD-L1 анализировали на приборе Biacore путем введения различных концентраций Z-вариантов над поверхностью, содержащей иммобилизованный hPD-L1. Все протестированные Z-варианты продемонстрировали связывание с hPD-L1. Сводка кинетических параметров (K_D, ka и kd) связывания Z-вариантов с hPD-L1, полученных с использованием модели взаимодействия 1:1, приведена в таблице 4. Типичные полученные кривые, где были вычтены ответы от пустых поверхностей, показаны на Фиг. 2 для двух выбранных Z-вариантов, Z13091 (SEQ ID NO: 776) и Z13156 (SEQ ID NO: 781).

Таблица 4: Кинетические параметры связывания Z-вариантов с hPD-L1

Z-вариант	SEQ ID NO:	hPD-L1 k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
Z13080	774	$1,4 \times 10^{6}$	$9,2 \times 10^{-3}$	$6,6 \times 10^{-9}$
Z13088	775	$1,4 \times 10^{6}$	$3,7 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-9}$
Z13091	776	$3,1 \times 10^{6}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$4,6 \times 10^{-10}$
Z13112	777	$6,1 \times 10^{5}$	$1,5 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-9}$
Z13120	778	$2,0 \times 10^{6}$	$1,2 \times 10^{-2}$	$6,0 \times 10^{-9}$
Z13147	779	$1,0 \times 10^{6}$	$1,7 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-9}$
Z13154	780	$2,3 \times 10^{6}$	$3,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-9}$
Z13156	781	$1,7 \times 10^{6}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-9}$
Z13158	782	$6,7 \times 10^{5}$	$5,6 \times 10^{-3}$	$8,3 \times 10^{-9}$
Z13164	783	$7,9 \times 10^{5}$	$8,7 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-8}$
Z13165	784	$2,0 \times 10^{6}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$6,4 \times 10^{-10}$
Z13169	785	$2,4 \times 10^{6}$	$3,5 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-9}$
Z13198	786	$5,8 \times 10^{6}$	$5,6 \times 10^{-3}$	$9,7 \times 10^{-10}$
Z13304	787	$1,6 \times 10^{6}$	$6,4 \times 10^{-3}$	$4,1 \times 10^{-9}$

Подмножество Z-вариантов также тестировали в отношении связывания с четырьмя иммобилизованными белками с родственными последовательностями: hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 и mPD-L1. Никакого связывания не было выявлено с hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 или mPD-L1 при концентрациях Z-вариантов вплоть до 50 нМ. При введении 1000 нМ нескольких выбранных Z-вариантов (Z13088, Z13091, Z13112, Z13147, Z13154, Z13156, Z13165, Z13169, Z13198) наблюдался некоторый ответ на B7-H4 для Z13156 и Z13165. Результаты анализа специфичности связывания обобщены в таблице 5. Типичные следы отсутствия взаимодействия из анализа SPR с использованием hPD-L2, hB7-H3 и hB7-H4 показаны на Фиг. 3.

Таблица 5: Специфичность связывания м mPD-L1, hPD-L2, hB7-H3 и hB7-H4

Z-вариант	SEQ ID NO:	mPD-L1	hPD-L2	hB7-H3	hB7-H4
Z13080	774	n.a.	n.d.	n.d.	n.a.
Z13088	775	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13091	776	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13112	777	n.a.	n.d.	n.a.	n.d.
Z13120	778	n.a.	n.d.	n.d.	n.a.
Z13147	779	n.d.	n.d.	n.a.	n.d.
Z13154	780	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13156	781	n.d.	n.d.	n.d.	K_D > 5 мкМ
Z13158	782	n.a.	n.d.	n.d.	n.a.
Z13164	783	n.a.	n.d.	n.d.	n.a.
Z13165	784	n.d.	n.d.	n.d.	K_D > 5 мкМ
Z13169	785	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13198	786	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13304	787	n.a.	n.d.	n.a.	n.d.

n.a. не анализировали; n.d. не выявлено связывания.

Анализ блокирования AlphaLISA: Способность 14 His_6-меченых Z-вариантов ингибировать связывание hPD-L1 с hPD-1 тестировали в анализе блокирования AlphaLISA. Серийные разведения Z-вариантов инкубировали с биотинилированным hPD-L1 и измеряли блокирующую способность каждого соответствующего варианта после добавления hPD-1-покрытых акцепторных гранул и затем стрептавидин-покрытых донорных гранул. Ингибирование можно измерить, как уменьшение значений AlphaLISA для положительных Z-вариантов. Рассчитанные значения IC50 для 14 вариантов, все из которых, как было показано, блокируют связывание PD-L1 с PD-1 в данном анализе, показаны в Таблице 6.

Таблица 6: Значения IC50 для Z-вариантов, ингибирующих связывания PD-L1 с PD-1

Z-вариант	SEQ ID NO:	IC50 (M)
Z13080	774	$2,7 \times 10^{-9}$
Z13088	775	$8,8 \times 10^{-10}$
Z13091	776	$6,9 \times 10^{-9}$
Z13112	777	$3,9 \times 10^{-9}$
Z13120	778	$4,2 \times 10^{-9}$

Z13147	779	$5,6 \times 10^{-9}$
Z13154	780	$1,1 \times 10^{-9}$
Z13156	781	$1,4 \times 10^{-9}$
Z13158	782	$2,4 \times 10^{-9}$
Z13164	783	$2,3 \times 10^{-9}$
Z13165	784	$1,3 \times 10^{-9}$
Z13169	785	$2,2 \times 10^{-9}$
Z13198	786	$1,3 \times 10^{-9}$
Z13304	787	$4,2 \times 10^{-8}$

Таблица 7: Нормализованные значения MFI (средняя интенсивность флуоресценции) для связывания Z-вариантов с клетками THP-1

Z-вариант	**SEQ ID NO:**	**MFI (нормализованный)**
Z13080	774	1,06
Z13088	775	1,00
Z13091	776	1,00
Z13112	777	0,76
Z13120	778	0,71
Z13147	779	0,56
Z13154	780	1,04
Z13156	781	1,09
Z13158	782	0,91
Z13164	783	0,81
Z13165	784	1,24
Z13169	785	0,91
Z13198	786	0,89
Z13304	787	0,75
анти-PD-L1 антитело	-	0,40

Анализ клеточного связывания с помощью FACS: Этот эксперимент подтвердил связывание PD-L1-специфичных Z-вариантов с PD-L1-экспрессирующими клетками. Клетки THP-1, стимулированные IFNγ в течение ночи, что увеличило экспрессию PD-L1, окрашивали 10 мкг/мл каждого из His_6-меченных Z-вариантов. Анализы проводили в двух разных случаях, и значения MFI, нормализованные по Z13091, включенном в оба анализа, представлены в Таблице 7.

CD-анализ: Спектры CD, определенные для двух выбранных PD-L1-связывающих Z-вариантов с С-концевым цистеином, Z15168-Cys (SEQ ID NO: 809) и Z15169-Cys (SEQ ID NO: 810), показали, что оба варианта имеют α-спиральную структуру при 20°C на

основе типичных минимумов при 208 и 222 нм. Обратимый фолдинг наблюдался для обоих Z-вариантов при наложении спектров, полученных до и после нагревания до 90°C (Фиг. 4). Предполагается, что шумовой сигнал, наблюдаемый в дальней УФ-области, вызван эффектами буфера (HEPES, который использовали в качестве аналитического буфера, сильно поглощает при 200 нМ и ниже). Температуры плавления (Tm) были как 50°C и 58°C для Z15168-Cys и Z15169-Cys соответственно (Таблица 8).

Таблица 8: Температуры плавления (Tm)

Z-вариант	SEQ ID NO:	Tm (°C)
Z15168-Cys	809	50
Z15169-Cys	810	58

Пример 4

Дизайн и конструирование зрелой библиотеки PD-L1-связывающих Z-вариантов

В данном примере была сконструирована зрелая библиотека. Эту библиотеку использовали для отборов PD-L1-связывающих Z-вариантов. Отборы из зрелых библиотек могут привести к связывающим агентам с повышенной аффинностью (Orlova et al., (2006) Cancer Res 66(8):4339-48). В этом исследовании получают рандомизированные одноцепочечные олигонуклеотиды, используя синтез ДНК на основе расщепления-объединения (split-pool), позволяющий включать определенные кодоны в нужные положения при синтезе.

Материалы и методы

Дизайн библиотеки: Библиотека была основана на последовательностях PD-L1-связывающих Z-вариантов, идентифицированных и охарактеризованных, как описано в Примере 1 и Примере 3. В новой библиотеке 13 вариабельных положений в каркасе Z-молекулы были смещены в отношении определенных аминокислотных остатков в соответствии со стратегией, основанной на последовательностях Z-вариантов, определенных в SEQ ID NO: 774-808. Два олигонуклеотида, один прямой и один обратный комплементарный с комплементарными 3'-концами были получены с использованием синтеза на основе расщепления-объединения. Эти два олигонуклеотида отжигали и удлиняли с помощью ПЦР, используя внешние праймеры, с получением одного фрагмента гена, охватывающего 147 п.о., соответствующего частично рандомизированной спирали 1 и 2 аминокислотной последовательности:

5'- AA ATA AAT

CTC GAG GTA GAT GCC AAA TAC GCC AAA GAA CGT AAC NNN GCG GCT NNN GAG ATC CTG NNN CTG CCT AAC CTC ACC NNN NNN CAA NNN TGG GCC TTC ATC TGG AAA TTA NNN GAT GAC CCA AGC CAG AGC TCA TTA TTT A -3' (SEQ ID NO: 819; рандомизированные кодоны показаны как NNN), фланкированной сайтами рестрикции XhoI и SacI. Олигонуклеотиды были заказаны в Ella Biotech GmbH (Martinsried Germany).

Таблица 9: Конструирование зрелой библиотеки

Аминокислотное положение в молекуле Z-варианта	Рандомизация (сокращенные обозначения аминокислот)	Номер аминокислот	Соотношение
9	R	1	1/1
10	N	1	1/1
11	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
13	A	1	1/1
14	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
17	L	1	1/1
18	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q R,S,T,V,W,Y	16	1/16
24	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q R,S,T,V,W,Y	16	1/16
25	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	17	1/17
27	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q R,S,T,V,W,Y	16	1/16
28	W	1	1/1
32	W	1	1/1
35	50% D, 30% A, 20% E	3	1/2 (D), 3/10 (A), 1/5 (E)

Теоретические распределения аминокислотных остатков в новой библиотеке, включающей 7 вариабельных положений (11, 14, 18, 24, 25, 27 и 35) в каркасе молекулы Z приведены в Таблице 9. Полученный теоретический размер библиотеки составляет $5{,}3\times10^7$ вариантов.

Создание библиотеки: Библиотеку амплифицировали с использованием полимеразы AmpliTaq Gold (Life Technologies, каталожный номер 4311816) в течение 12 циклов ПЦР, и объединенные продукты очищали с помощью набора для очистки QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN, каталожный номер 28106) в соответствии с рекомендациями поставщика. Очищенный пул рандомизированных фрагментов библиотеки расщепляли рестрикционными ферментами XhoI и SacI-HF (New England Biolabs, каталожный номер R0146L и каталожный номер R3156M соответственно) и концентрировали с использованием набора для очистки продуктов ПЦР. Затем продукт разделяли с помощью препаративного гель-электрофореза на 2,5% агарозе (NuSieve GTG® Agarose, Lonza, каталожный номер 50080) и очищали, используя набор QIAGEN Gel Extraction Kit (QIAGEN, каталожный номер 28706) в соответствии с рекомендациями поставщика.

Фагмидный вектор pAY02592 (по существу такой же, как pAffi1, описанный в Grönwall et al., выше) рестрицировали с помощью тех же самых ферментов и очищали с использованием фенол/хлороформной экстракции и осаждения этанолом. Рестрицированные фрагменты и рестрицированный вектор лигировали в молярном соотношении 5:1 с ДНК-лигазой T4 (Thermo Scientific, каталожный номер EL0011) в течение 2 часов при к.т., затем инкубировали в течение ночи при 4°C. Лигированную ДНК выделяли при помощи фенол/хлороформной экстракции и осаждения этанолом с последующим растворением в 10 мМ Трис-HCl, pH 8,5. Таким образом, полученная библиотека в векторе pAY02592 кодировала Z-варианты, каждый из которых был слит

с альбуминсвязывающим доменом (ABD), полученным из стрептококкового белка G.

Реакционную смесь лигирования (приблизительно 160 нг ДНК/трансформация) вводили посредством электропорации в электрокомпетентные клетки E. coli ER2738 (Lucigen, Middleton, WI, USA, 50 мкл). Сразу после электропорации добавляли примерно 1 мл регенерирующей среды (поставляемой с клетками E. coli ER2738). Трансформированные клетки инкубировали при 37°C в течение 60 минут. Отбирали образцы для титрования и для определения количества трансформантов. Затем клетки объединяли и культивировали в течение ночи при 37°C в 1 л среды TSB-YE с добавлением 2% глюкозы, 10 мкг/мл тетрациклина и 100 мкг/мл ампициллина. Клетки осаждали в течение 15 минут при 4000g и ресуспендировали в растворе PBS/глицерин (приблизительно 40% глицерина). Клетки аликвотировали и хранили при -80°C. Клоны из библиотеки Z-вариантов секвенировали для подтверждения содержимого и оценки результатов созданной библиотеки в отношении дизайна библиотеки. Секвенирование выполняли, как описано в Примере 1, и подтверждали распределение аминокислот.

Получение фагового концентрата: Клетки из глицеринового концентрата, содержащие фагмидную библиотеку, инокулировали в 3,5 л TSB-YE с добавлением 1 г/л глюкозы, 100 мг/л ампициллина и 10 мг/л тетрациклина. Клетки культивировали при 37°C с орбитальным встряхиванием (100 об/мин). Когда клетки достигали оптической плотности при 600 нм (OD600), равной 0,59, примерно 620 мл культуры инфицировали с использованием 5-молярного избытка фага-помощника M13K07. Клетки инкубировали в течение 30 минут, после чего клетки осаждали центрифугированием при 3000g и ресуспендировали в 3 л свежей TSB-YE с добавлением 100 мг/л ампициллина, 25 мг/л канамицина и 0,1 мМ IPTG. Культуру разделяли в 6×5 л шейкерных колб и инкубировали при 30°C с орбитальным встряхиванием и через ~18 ч клетки осаждали центрифугированием при 4700 g. Фаговые частицы осаждали из супернатанта дважды в ПЭГ/NaCl, фильтровали и растворяли в PBS и глицерине, как описано в примере 1. Фаговые концентраты хранили при -80°C до использования в отборе.

Результаты

Конструирование библиотеки: Новую библиотеку проектировали на основе совокупности PD-L1-связывающих Z-вариантов с подтвержденными связывающими свойствами (Пример 1 и 3). Теоретический размер спроектированной библиотеки составлял $5{,}3\times10^7$ Z-вариантов. Фактический размер библиотеки, определенный титрованием после трансформации в клетки E. coli ER2738, составлял $2{,}8\times10^9$ трансформантов.

Качество библиотеки было проверено путем секвенирования 116 трансформантов и сравнения их реальных последовательностей с теоретическим проектом. Было показано, что содержание фактической библиотеки по сравнению с проектируемой библиотекой было удовлетворительным. Таким образом, была успешно создана зрелая библиотека потенциальных агентов связывания с PD-L1.

Пример 5

Отбор, скрининг и характеристика Z-вариантов из зрелой библиотеки Материалы и методы

Отбор PD-L1-связывающих Z-вариантов с использованием фагового дисплея: Целевой белок PD-L1 был биотинилирован, как описано в Примере 1. Отбор с помощью фагового дисплея с использованием новой библиотеки молекул Z-вариантов, сконструированных, как описано в Примере 4, выполняли в четырех циклах с использованием hPD-L1, по существу как описано в Примере 1, со следующими исключениями: Исключение 1: SA-гранулы использовали для захвата комплексов PD-L1:Z-вариант во всех треках отбора.

Исключение 2: предварительный отбор выполняли с использованием SA-гранул, покрытых только биотинилированным человеческим IgG-Fc перед циклом 1 и 2. Кроме того, в цикле 1 выполняли другой предварительный отбор с использованием SA-гранул, покрытых смесью PD-L2, B7-H3 и B7-H4, как описано выше в Примере 1. Исключение 3: отбор с использованием биотинилированного человеческого PD-L1 выполняли в четырех циклах, первоначально разделенных на два разных трека (1 и 2). По мере проведения отбора треки дополнительно разделяли в соответствии с целевой концентрацией и количеством и/или временем промывок с получением в конце концов 11 треков в четвертом цикле. Более конкретно, первый трек (1) был разделен во втором-четвертом цикле с получением в цикле 2 всего 2 треков (от 1-1 до 1-2), в цикле 3 четырех треков (от 1-1-1 до 1-2-2) и в цикле 4 семи треков (от 1-1-1-1 до 1-2-2-2). Второй трек (2) был разделен во втором - четвертом цикле с получением в цикле 2 всего 2 треков (от 2-1 до 2-2), в цикле 3 четырех треков (от 2-1-1 до 2-2-2) и в цикле 4 четырех треков (от 2-1-1-1 до 2-2-2-1). Исключение 4: в течение 19 часов стадии промывки в цикле отбора 1-1-2-3 к промывочному буферу добавляли 20-кратный молекулярный избыток небиотинилированного hPD-L1. Обзор стратегии отбора, описывающий повышенную жесткость в следующих циклах, полученной путем использования пониженной целевой концентрации и увеличенного количества промывок, показан в Таблице 10.

Таблица 10. Отбор с использованием биотинилированного hPD-L1 Fc с использованием зрелой библиотеки

Цикл	Трек отбора	Фаговый концентрат из библиотеки или трек отбора	Белки, используемые в предварительном отборе	Целевая конц. (нМ)	Кол-во промывок	Продолжительность последней промывки (ч)	Добавка к последнему буферу для промывки
1	1	Zlib006PD-L1.I	IgG-Fc, PD-L2, B7-H3, B7-H4	50	2		
1	2	Zlib006PD-L1.I	IgG-Fc, PD-L2, B7-H3, B7-H4	25	2		
2	1-1	1	IgG-Fc	25	8		
2	1-2	1	IgG-Fc	10	12		
2	2-1	2	IgG-Fc	2.5	12		
2	2-2	2	IgG-Fc	0,5	12		
3	1-1-1	1-1	без предварительного отбора	5	20		
3	1-1-2	1-1	без предварительного отбора	5	20	18	
3	1-2-1	1-2	без предварительного	2.5	20		

Цикл	Трек отбора	Фаговый концентрат из библиотеки или трек отбора	Белки, используемые в предварительном отборе	Целевая конц. (нМ)	Кол-во промывок	Продолжительность последней промывки (ч)	Добавка к последнему буферу для промывки
			отбора				
3	1-2-2	1-2	без предварительного отбора	1	20	18	
3	2-1-1	2-1	без предварительного отбора	0,5	20		
3	2-1-2	2-1	без предварительного отбора	0.1	20	18	
3	2-2-1	2-2	без предварительного отбора	0.05	20	18	
3	2-2-2	2-2	без предварительного отбора	0.005	20		
4	1-1-1-1	1-1-1	без предварительного отбора	2.5	20		
4	1-1-2-1	1-1-2	без предварительного отбора	2.5	20		
4	1-1-2-2	1-1-2	без предварительного отбора	2.5	20	19	
4	1-1-2-3	1-1-2	без предварительного отбора	2.5	20	19	50 нМ hPD-L1
4	1-2-1-1	1-2-1	без предварительного отбора	0,1	20		
4	1-2-2-1	2-1-2	без предварительного отбора	0,5	20		
4	1-2-2-2	1-2-2	без предварительного отбора	0,5	20	19	
4	2-1-1-1	2-1-1	без предварительного отбора	0.05	20		
4	2-1-2-1	2-1-2	без предварительного отбора	0.1	30	19	
4	2-2-1-1	2-2-1	без предварительного отбора	0.01	30	19	
4	2-2-2-1	2-2-2	без предварительного отбора	0.05	20	19	

Получение Z-вариантов для ELISA: Z-Варианты были получены путем инокуляции отдельных отобранных колоний в 1,2 мл среды TSB-YE с добавлением 100 мкг/мл ампициллина и 1 мМ IPTG в планшеты с глубокими лунками (Nunc, каталожный номер

278752). Планшеты инкубировали с вращением в течение 24 ч при 37°C. Клетки осаждали центрифугированием при 3300g и ресуспендировали в 150 мкл PBST 0,05% и замораживали при -80°C для высвобождения периплазматической фракции клеток. Замороженные образцы оттаивали на водяной бане и процедуру замораживания-оттаивания повторяли восемь раз до выделения периплазматической фракции в планшетах с глубокими лунками (Axygen, каталожный номер 391-01-101) посредством фильтрования с использованием фильтровальных планшетов (EMD Millipore, каталожный номер MSNANLY50). Конечный супернатант периплазматического экстракта содержал Z-варианты в виде слияний с ABD, экспрессируемые как AQHDEALE-[Z#####]-VDYV-[ABD]-YVPG (Grönwall Gronwall et al., выше). Z##### относится к отдельному, 58 аминокислотному остатку Z-вариантов.

ELISA-анализ Z-вариантов: Связывание Z-вариантов с человеческим PD-L1 анализировали с помощью анализов ELISA, как описано выше в Примере 1, со следующими исключениями. Исключение 1: Периплазматическую фракцию разбавляли 1:8 с помощью 0,05% PBST перед добавлением в лунки и инкубировали в течение 1,7 часа. Исключение 2: вместо пустой пробы использовали отрицательный контроль периплазматической фракции, содержащей слитый белок ABD без Z-партнера слияния. Исключение 3: образцы периплазмы, содержащие первичный PD-L1-связывающий Z-вариант Z13091 (SEQ ID.NO: 776) включали в параллели на каждый планшет и анализировали как положительные контроли. Исключение 4: 50 мкл биотинилированного hPD-L1 в концентрации 40 пМ в PBSC добавляли в каждую лунку, и планшеты инкубировали в течение 1,8 часа при к.т.

Секвенирование: Параллельно с ELISA-скринингом все клоны секвенировали, как описано в Примере 1.

Анализ EC_{50} посредством ELISA: Отбор PD-L1-связывающих Z-вариантов анализировали в отношении ответа на серийное разведение биотинилированного человеческого PD-L1, как описано в Примере 1, со следующими исключениями. Исключение 1: Z-варианты разбавляли 1:8 в 0,05% PBST перед добавлением в лунки. Исключение 2: биотинилированный человеческий PD-L1 добавляли в концентрации 15 нМ и разбавляли последовательно 1:3 до 0,25 пМ. Исключение 3: периплазматический образец, содержащий первичный PD-L1-связывающий Z-вариант Z13091 (SEQ ID.NO: 776) был включен для сравнения и проанализирован вместе с зрелыми Z-вариантами.

Результаты

Отбор PD-L1-связывающих Z-вариантов с помощью фагового дисплея: Отдельные клоны были получены после четырех циклов отбора с помощью фагового дисплея с использованием биотинилированного hPD-L1.

ELISA-Скрининг Z-вариантов: Клоны, полученные после четырех циклов отбора, были получены в 96-луночных планшетах и подвергнуты скринингу в отношении hPD-L1-связывающей активности в ELISA. Было обнаружено, что большинство индивидуальных Z-вариантов имеют более высокий ответ, чем средний ответ положительного контроля Z13091 (в среднем 0,264 AU) с использованием hPD-L1 в концентрации 40 пМ. Средний ответ отрицательных контролей составлял 0,051 AU.

Секвенирование: Секвенирование выполняли для клонов, полученных после четырех циклов отбора. Каждому варианту был присвоен уникальный идентификационный номер Z#####, как описано в Примере 1. Аминокислотные последовательности Z-вариантов длиной 58 аминокислотных остатков представлены на Фиг. 1 и в перечне последовательностей как SEQ ID NO: 1-773. Установленные PD-L1-связывающие мотивы занимают положения от положения 8 до положения 36 в каждой последовательности.

Прогнозируют, что аминокислотные последовательности полипептидов длиной 49 аминокислотных остатков, занимающих положения от 7 остатка до 55 остатка, оставляют полный трехспиральный пучок в каждом из этих Z-вариантов.

Анализ EC_{50} Z-вариантов: Подмножество Z-вариантов, имеющих самые высокие значения ELISA в эксперименте со скринингом посредством ELISA, описанном выше, было отобрано и подвергнуто целевому титрованию в формате ELISA. Образцы периплазмы инкубировали с серийным разведением биотинилированного hPD-L1. Образец периплазмы, содержащий Z13091 (SEQ ID NO: 776), выделенный первичный Z-вариант, который показал наивысшую связывающую аффинность с hPD-L1, был включен в качестве положительного контроля. Полученные значения были проанализированы и их соответствующие значения EC_{50} были рассчитаны с использованием GraphPad Prism 5 (Таблица 11). Все зрелые Z-варианты показали более низкие значения EC_{50}, чем занимающий первое место первичный Z-вариант Z13091.

Таблица11: Рассчитанные значения EC50 для Z-ABD вариантов из созревания

Z вариант	SEQ ID NO:	EC50 (M)	Z-вариант	SEQ ID NO:	EC50 (M)	Z-вариант	SEQ ID NO:	EC50 (M)
Z17746	8	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18054	22	$6,2 \times 10^{-11}$	Z18135	67	$8,5 \times 10^{-11}$
Z17748	11	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18060	44	$8,3 \times 10^{-11}$	Z18137	68	$7,4 \times 10^{-11}$
Z17756	7	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18064	1	$6,8 \times 10^{-11}$	Z18138	69	$7,4 \times 10^{-11}$
Z17758	25	$8,0 \times 10^{-11}$	Z18065	45	$7,1 \times 10^{-11}$	Z18140	70	$8,7 \times 10^{-11}$
Z17772	26	$8,8 \times 10^{-11}$	Z18066	12	$7,3 \times 10^{-11}$	Z18143	71	$7,8 \times 10^{-11}$
Z17825	5	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18069	46	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18144	72	$7,9 \times 10^{-11}$
Z17843	27	$8,6 \times 10^{-11}$	Z18070	10	$7,6 \times 10^{-11}$	Z18148	73	$7,0 \times 10^{-11}$
Z17911	3	$7,0 \times 10^{-11}$	Z18074	6	$7,0 \times 10^{-11}$	Z18149	18	$6,9 \times 10^{-11}$
Z17928	28	$8,3 \times 10^{-11}$	Z18078	47	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18150	74	$7,6 \times 10^{-11}$
Z17950	29	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18090	17	$8,8 \times 10^{-11}$	Z18152	75	$8,0 \times 10^{-11}$
Z17964	2	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18092	48	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18153	76	$8,0 \times 10^{-11}$
Z17968	30	$8,2 \times 10^{-11}$	Z18095	49	$7,3 \times 10^{-11}$	Z18156	77	$8,0 \times 10^{-11}$
Z17972	19	$7,4 \times 10^{-11}$	Z18096	50	$8,0 \times 10^{-11}$	Z18158	78	$8,7 \times 10^{-11}$
Z17975	31	$8,9 \times 10^{-11}$	Z18099	51	$8,7 \times 10^{-11}$	Z18164	79	$7,6 \times 10^{-11}$
Z17978	13	$6,5 \times 10^{-11}$	Z18101	23	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18167	80	$8,4 \times 10^{-11}$
Z17990	32	$8,0 \times 10^{-11}$	Z18104	52	$7,5 \times 10^{-11}$	Z18172	81	$7,6 \times 10^{-11}$
Z17995	33	$8,4 \times 10^{-11}$	Z18106	53	$8,3 \times 10^{-11}$	Z18174	82	$8,4 \times 10^{-11}$
Z17997	34	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18108	54	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18176	83	$8,9 \times 10^{-11}$
Z17999	35	$7,5 \times 10^{-11}$	Z18110	55	$8,1 \times 10^{-11}$	Z18179	84	$8,7 \times 10^{-11}$
Z18000	36	$7,9 \times 10^{-11}$	Z18111	56	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18185	85	$8,1 \times 10^{-11}$
Z18005	37	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18115	57	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18220	86	$8,4 \times 10^{-11}$
Z18008	38	$7,3 \times 10^{-11}$	Z18116	58	$7,4 \times 10^{-11}$	Z18228	87	$8,8 \times 10^{-11}$
Z18021	39	$8,8 \times 10^{-11}$	Z18117	59	$8,1 \times 10^{-11}$	Z18233	21	$8,6 \times 10^{-11}$
Z18022	9	$7,4 \times 10^{-11}$	Z18118	60	$7,9 \times 10^{-11}$	Z18240	88	$7,8 \times 10^{-11}$
Z18027	40	$8,0 \times 10^{-11}$	Z18119	61	$1,0 \times 10^{-10}$	Z18243	89	$8,1 \times 10^{-11}$
Z18036	41	$7,6 \times 10^{-11}$	Z18124	62	$8,4 \times 10^{-11}$	Z18252	90	$8,5 \times 10^{-11}$
Z18037	42	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18128	63	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18268	91	$8,9 \times 10^{-11}$
Z18038	43	$6,9 \times 10^{-11}$	Z18129	16	$6,2 \times 10^{-11}$	Z18353	15	$7,7 \times 10^{-11}$
Z18039	20	$6,9 \times 10^{-11}$	Z18130	64	$7,4 \times 10^{-11}$	Z18374	92	$1,0 \times 10^{-10}$
Z18048	4	$6,5 \times 10^{-11}$	Z18131	65	$8,7 \times 10^{-11}$	Z18377	93	$7,8 \times 10^{-11}$
Z18052	14	$7,1 \times 10^{-11}$	Z18133	66	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18418	24	$8,0 \times 10^{-11}$
						Z13091	776	$1,2 \times 10^{-10}$

Пример 6

Субклонирование и получение подмножества зрелых PD-L1-связывающих Z-вариантов

Материалы и методы

Субклонирование Z-вариантов с His_6-тегом: ДНК 24 зрелых PD-L1-связывающих Z-вариантов, (Z17746 (SEQ ID NO: 8), Z17748 (SEQ ID NO: 11), Z17756 (SEQ ID NO: 7), Z17825 (SEQ ID NO:5), Z17911 (SEQ ID NO:3), Z17964 (SEQ ID NO: 2), Z17972 (SEQ ID NO: 19), Z17978 (SEQ ID NO: 13), Z18022 (SEQ ID NO: 9), Z18039 (SEQ ID NO: 20), Z18048 (SEQ ID NO: 4), Z18052 (SEQ ID NO: 14), Z18054 (SEQ ID NO: 22), Z18064 (SEQ ID NO: 1), Z18066 (SEQ ID NO: 12), Z18070 (SEQ ID NO: 10), Z18074 (SEQ ID NO: 6), Z18090 (SEQ ID NO: 17), Z18101 (SEQ ID NO: 23), Z18129 (SEQ ID NO: 16), Z18149 (SEQ ID NO: 18), Z18233 (SEQ ID NO: 21), Z18353 (SEQ ID NO: 15) и Z18418 (SEQ ID NO: 24)) амплифицировали из библиотечного вектора pAY02592 и субклонировали с His_6-тегом,

как описано в Примере 2 выше.

Субклонирование Z-вариантов с C-концевым Cys: Три Z-варианта, Z18064 (SEQ ID NO: 1), Z17964 (SEQ ID NO: 2) и Z18090 (SEQ ID NO: 17), подвергли мутации так, чтобы они начинались с N-концевых аминокислот AE вместо VD, и затем субклонировали с C-концевым добавлением аминокислот VDC (вводящих индивидуальный цистеин в полипептид), используя стандартные методики молекулярной биологии. Полученные последовательности упоминаются как Z18608-Cys (SEQ ID NO: 811), Z18609-Cys (SEQ ID NO: 812) и Z18610-Cys (SEQ ID NO: 813) соответственно.

Культивирование: В общем случае клетки E. coli T7E2 (GeneB ridges) трансформировали плазмидами, содержащими фрагменты генов каждого соответствующего PD-L1-связывающего Z-варианта, и культивировали при 37°C в примерно 940 мл среды TSB-YE с добавлением 50 мкг/мл канамицина. Чтобы индуцировать экспрессию белка, добавляли IPTG до конечной концентрации 0,2 мМ при OD_{600}, равной 2, и культуру инкубировали при 37°C в течение еще 5 часов. Клетки собирали центрифугированием. Конкретно, Z18608-Cys и Z18609-Cys культивировали с подпиткой при 37°C примерно в 700 мл определенной минеральной среды с добавлением 50 мкг/мл канамицина. Чтобы индуцировать экспрессию белка, добавляли IPTG до конечной концентрации 0,5 мМ при OD_{600}, равной 75, и культуру инкубировали в течение еще 7 часов. Клетки собирали центрифугированием.

Очистка PD-L1-связывающих Z-вариантов с His_6-тегом: IMAC очистки, обмен буфера на PBS и определения концентрации выполняли по существу как описано в Примере 2.

Очистка PD-L1-связывающих Z-вариантов с C-концевым Cys: Соответствующий клеточный осадок ресуспендировали в 20 мМ Tris-HCl, 0,5 мМ EDTA, 0,1% Tween 80, pH 7,5 (10 мл буфера/г клеточного осадка) и лизировали посредством термообработки в водяной бане при 80°C в течение 10 минут, затем охлаждали на льду до примерно 20°C. Добавляли Benzonase® (1 мкл/г клеточного осадка) и каждый клеточный лизат инкубировали при к.т. в течение 30 минут, затем удаляли дебрис центрифугированием. Для восстановления дисульфидов добавляли дитиотреитол (DTT, Acros Organics, каталожный номер 165680250) до конечной концентрации 10 мМ с последующей инкубацией при к.т. в течение 20 мин. После этого лизат фильтровали через 0,45 мкм шприцевой фильтр (Millipore). Очистку выполняли посредством анионообменной хроматографии на обращенной фазе (RPC). Замену буфера на 20 мМ HEPES, 1 мМ EDTA, pH 7,2 выполняли, используя среду Sephadex G-25 (GE Healthcare), упакованной в колонку XK-50.

Для любого белка, очищенного с помощью любого из способов, описанных выше, концентрацию определяли путем измерения поглощения при 280 нм с использованием спектрофотометра NanoDrop® ND-1000 и коэффициента экстинкции белка. Чистоту анализировали с помощью SDS-PAGE, окрашенного Coomassie Blue, и идентичность каждого очищенного Z-варианта была подтверждена с использованием ВЭЖХ-МС анализа (HPLC-MS 1100; Agilent Technologies).

Результаты

Культивирование и очистка: PD-L1-связывающие Z-варианты экспрессировались в виде растворимых генных продуктов в E. coli. Количество очищенного белка из примерно 2,0-2,4 г бактериального осадка определяли спектрофотометрически путем измерения поглощения при 280 нм и устанавливали диапазон от примерно 18 мг до 29 мг для разных His_6-меченых PD-L1-связывающих Z-вариантов. Анализ SDS-PAGE

каждого конечного белкового препарата показал, что они преимущественно содержат PD-L1-связывающий Z-вариант. Правильная идентичность и молекулярная масса каждого Z-варианта были подтверждены посредством анализа ВЭЖХ-МС.

Пример 7

Дополнительные характеристики подмножества первичных PD-L1-связывающих Z-вариантов

В этом примере подмножество Z-вариантов было охарактеризовано с точки зрения стабильности и различных связывающих свойств. Специфичность и аффинность Z-вариантов в отношении PD-L1 анализировали с помощью Biacore, и способность Z-вариантов блокировать связывание PD-L1 с его рецептором PD-1 исследовали с помощью AlphaLISA.

Материалы и методы

Анализ кинетики и специфичности посредством Biacore: Кинетические константы (k_a и k_d) и аффинности (K_D) для человеческого PD-L1 и PD-L1 резус-обезьяны (RhPD-L1; резус PD-L1/Fc химера, Sino Biological Inc., каталожный номер 90251-C02H) определяли для 24 зрелых His_6-меченых Z-вариантов (указанных в Примере 6). Z-варианты также тестировали на связывание с белками hPD-L2, hB7-H3 и hB7-H4 с родственной последовательностью. Анализы Biacore выполняли по существу как описано в Примере 3, однако использовали скорость потока 30 мкл/мин. Уровни иммобилизации лигандов на поверхностях составляли 1030 RU для hPD-L1, 1060 RU для RhPD-L1, 1070 RU для hPD-L2, 1090 RU для hB7-H3 и 770 RU для hB7-H4. В первом кинетическом анализе связывания 24 Z-варианта вводили в концентрации 5 и 50 нМ над чипами с иммобилизованными hPD-L1 и RhPD-L1 соответственно. 12 зрелых PD-L1-связывающих Z-вариантов, которые показали самую высокую аффинность к hPD-L1 в первом эксперименте, анализировали более тщательно и вводили в концентрациях 135, 45, 15, 5 и 1,67 нМ над иммобилизованными hPD-L1 и RhPD-L1. В тесте специфичности, то есть анализе связывания с hPD-L2, hB7-H3 и hB7-H4, 24 Z-варианта вводили в концентрации 500 нМ.

Анализ блокирования AlphaLISA: Способность Z-вариантов ингибировать связывание PD-L1 с его природным лигандом PD-1 определяли в анализе AlphaLISA, как описано в Примере 3, со следующими исключениями: Исключение 1: последовательные серийные разведения 1:3 His_6-меченых Z-вариантов до конечных концентраций от 250 нМ до 4 пМ делали в 384SW-планшете (Perkin Elmer, каталожный номер 6008350) и инкубировали в течение 45 минут с 8 нМ биотинилированным hPD-L1 (R&D Systems) в буфере AlphaLISA (Perkin Elmer, каталожный номер AL000F). Исключение 2: hPD-1-покрытые акцепторные гранулы добавляли до конечной концентрации 10 мкг/мл и инкубировали в течение 50 минут.

Анализ посредством спектроскопии кругового дихроизма (CD): Подмножество очищенных His_6-меченых Z-вариантов анализировали посредством CD-спектроскопии, как описано в Примере 3, но с тем исключением, что буфером для анализа являлся PBS и, что температуру повышали до 80°C в VTM.

Результаты

Biacore-анализ кинетики и специфичности: Взаимодействия 24 зрелых His_6-меченых Z-вариантов с PD-L1 человека и резус-обезьян анализировали на приборе Biacore путем введения различных концентраций Z-вариантов над поверхностями, содержащими hPD-L1 и RhPD-L1 соответственно. Первый кинетический анализ выполняли для ранжирования Z-вариантов с точки зрения их аффинности к hPD-L1 и RhPD-L1, а также

сравнения их кинетики связывания с первичным PD-L1-связывающим Z-вариантом, Z13091. Сводка приблизительных констант аффинности из эксперимента по ранжированию, полученных с использованием модели взаимодействия 1:1, представлена в Таблице 12.

12 зрелых Z-вариантов, которые показали наивысшую аффинность связывания с hPD-L1, анализировали дополнительно, и более точно определенные кинетические параметры для этих 12 Z-вариантов приведены в Таблице 13. Типичные полученные кривые, где вычтены ответы от пустой контрольной поверхности, представлены для двух выбранных вариантов на Фиг. 5.

Таблица 12: Приблизительные константы аффинности связывания Z-вариантов с hPD-L1 и RhPD-L1

Z-вариант	**SEQ ID NO Z-варианта**	**hPD-L1 K_D (M)**	**RhPD-L1 K_D (M)**
Z13091	776	$7,4 \times 10^{-10}$	$5,2 \times 10^{-9}$
Z17746	8	$3,8 \times 10^{-10}$	$5,2 \times 10^{-10}$
Z17748	11	$4,5 \times 10^{-10}$	$7,4 \times 10^{-10}$
Z17756	7	$2,4 \times 10^{-10}$	$2,1 \times 10^{-9}$
Z17825	5	$2,5 \times 10^{-10}$	$1,2 \times 10^{-9}$
Z17911	3	$3,6 \times 10^{-10}$	$2,2 \times 10^{-9}$
Z17964	2	$3,0 \times 10^{-10}$	$2,0 \times 10^{-9}$
Z17972	19	$5,4 \times 10^{-10}$	$2,7 \times 10^{-9}$
Z17978	13	$4,5 \times 10^{-10}$	$1,0 \times 10^{-9}$
Z18022	9	$3,4 \times 10^{-10}$	$1,4 \times 10^{-9}$
Z18039	20	$6,3 \times 10^{-10}$	$1,9 \times 10^{-9}$
Z18048	4	$3,5 \times 10^{-10}$	$1,8 \times 10^{-9}$
Z18052	14	$4,5 \times 10^{-10}$	$1,2 \times 10^{-9}$
Z18054	22	$7,6 \times 10^{-10}$	$1,2 \times 10^{-9}$
Z18064	1	$1,3 \times 10^{-10}$	$1,5 \times 10^{-9}$
Z18066	12	$4,3 \times 10^{-10}$	$2,1 \times 10^{-9}$
Z18070	10	$3,1 \times 10^{-10}$	$2,5 \times 10^{-9}$
Z18074	6	$3,6 \times 10^{-10}$	$2,9 \times 10^{-9}$
Z18090	17	$5,1 \times 10^{-10}$	$2,3 \times 10^{-9}$
Z18101	23	$9,3 \times 10^{-10}$	$2,4 \times 10^{-9}$
Z18129	16	$4,8 \times 10^{-10}$	$1,2 \times 10^{-9}$
Z18149	18	$5,3 \times 10^{-10}$	$9,6 \times 10^{-10}$
Z18233	21	$7,2 \times 10^{-10}$	$4,4 \times 10^{-9}$
Z18353	15	$4,6 \times 10^{-10}$	$1,6 \times 10^{-9}$
Z18418	24	$1,9 \times 10^{-9}$	$4,1 \times 10^{-9}$

Кроме того, все 24 зрелые His_6-меченые Z-варианта также тестировали в отношении связывания с тремя белками с родственными последовательностями, hPD-L2, hB7-H3 и hB7-H4. В соответствии с результатами в Примере 3, не было обнаружено связывания ни с одним из контрольных белков при концентрации Z-варианта 500 нМ.

Таблица 13: кинетические параметры связывания Z-вариантов с hPD-L1 и RhPD-L1

Z-вариант	SEQ ID NO:	hPD-L1			RhPD-L1		
		k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (M)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (M)
Z13091	776	$1,8 \times 10^6$	$1,1 \times 10^{-3}$	$6,3 \times 10^{-10}$	$1,9 \times 10^6$	$1,0 \times 10^{-3}$	$5,4 \times 10^{-10}$
Z17746	8	$1,6 \times 10^6$	$4,6 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-10}$	$1,4 \times 10^6$	$4,0 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-10}$
Z17748	11	$1,7 \times 10^6$	$5,7 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-10}$	$1,8 \times 10^6$	$5,1 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-10}$
Z17756	7	$2,0 \times 10^6$	$5,4 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-10}$	$2,7 \times 10^6$	$4,5 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-10}$
Z17825	5	$2,0 \times 10^6$	$4,7 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-10}$	$1,9 \times 10^6$	$3,9 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-10}$
Z17911	3	$2,3 \times 10^6$	$4,9 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-10}$	$2,1 \times 10^6$	$4,2 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-10}$
Z17964	2	$2,1 \times 10^6$	$4,3 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-10}$	$3,4 \times 10^6$	$3,8 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-10}$
Z18022	9	$1,7 \times 10^6$	$4,9 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-10}$	$1,6 \times 10^6$	$4,6 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-10}$
Z18048	4	$1,9 \times 10^6$	$4,4 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-10}$	$1,6 \times 10^6$	$3,8 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-10}$
Z18064	1	$3,5 \times 10^6$	$4,3 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-10}$	$3,5 \times 10^6$	$3,4 \times 10^{-4}$	$9,6 \times 10^{-11}$
Z18066	12	$1,5 \times 10^6$	$5,4 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-10}$	$1,4 \times 10^6$	$4,7 \times 10^{-4}$	$3,5 \times 10^{-10}$
Z18070	10	$2,0 \times 10^6$	$5,7 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-10}$	$1,7 \times 10^6$	$4,7 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-10}$
Z18074	6	$2,0 \times 10^6$	$5,4 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-10}$	$1,7 \times 10^6$	$4,6 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-10}$

Анализ блокирования AlphaLISA: Способность 24 зрелых His_6-меченых мономерных Z-вариантов ингибировать hPD-L1-связывание с hPD-1 тестировали в анализе блокирования AlphaLISA. Первичный Z-вариант Z13091 был включен в качестве эталона. Серийные разведения Z-вариантов инкубировали с биотинилированным hPD-L1, и блокирующую способность каждого соответствующего варианта измеряли после добавления покрытых hPD-1 акцепторных гранул и затем покрытых стрептавидином донорных гранул. Ингибирование можно измерить, как уменьшение значений AlphaLISA для положительных Z-вариантов. Рассчитанные значения IC50 для 25 вариантов, которые, как было показано, блокируют связывание PD-L1 с PD-1 в данном анализе, показаны в Таблице 14.

Таблица 14: значения IC50 для Z-вариантов, блокирующих взаимодействие PD-1/PD-L1

Z-вариант	SEQ ID NO:	IC50 AlphaLISA (M)
Z13091	776	$1,1 \times 10^{-9}$
Z17746	8	$1,3 \times 10^{-9}$
Z17748	11	$1,1 \times 10^{-9}$
Z17756	7	$1,5 \times 10^{-9}$

Z17825	5	$1,6 \times 10^{-10}$
Z17911	3	$5,7 \times 10^{-10}$
Z17964	2	$8,9 \times 10^{-9}$
Z17972	19	$2,9 \times 10^{-10}$
Z17978	13	$6,2 \times 10^{-10}$
Z18022	9	$3,1 \times 10^{-10}$
Z18039	20	$2,9 \times 10^{-10}$
Z18048	4	$1,5 \times 10^{-10}$
Z18052	14	$3,4 \times 10^{-10}$
Z18054	22	$1,1 \times 10^{-9}$
Z18064	1	$3,9 \times 10^{-10}$
Z18066	12	$8,3 \times 10^{-10}$
Z18070	10	$8,6 \times 10^{-10}$
Z18074	6	$3,1 \times 10^{-10}$
Z18090	17	$6,7 \times 10^{-10}$
Z18101	23	$6,2 \times 10^{-10}$
Z18129	16	$6,0 \times 10^{-10}$
Z18149	18	$1,9 \times 10^{-10}$
Z18233	21	$1,5 \times 10^{-10}$
Z18353	15	$7,2 \times 10^{-10}$
Z18418	24	$5,7 \times 10^{-10}$

Анализ посредством CD: Спектры CD, определенные для 24 зрелых PD-L1-связывающих Z-вариантов с His_6-тегом, показали, что каждый из них имеет α-спиральную структуру при 20°C. Температуру плавления (Tm) определяли с использованием измерений при переменной температуре (Таблица 15). Обратимый фолдинг наблюдался для всех PD-L1-связывающих Z-вариантов при перекрывании спектров, измеренных при 20°C до и после нагревания до 80°C, как показано для двух выбранных Z-вариантов на Фиг. 6.

Таблица 15: Температура плавления зрелых PD-L1-связывающих Z-вариантов

Z-вариант	**SEQ ID NO:**	**Tm (°C)**
Z17746	8	59

Z17748	11	63
Z17756	7	63
Z17825	5	60
Z17911	3	59
Z17964	2	62
Z17978	13	59
Z18022	9	59
Z18039	20	55
Z18048	4	60
Z18064	1	62
Z18066	12	58
Z18070	10	60
Z18074	6	62
Z18090	17	68
Z18129	16	63
Z18233	21	57

Пример 8

Характеристика анти-PD-L1/PD-1 и анти-PD-L1/CTLA-4 комплексов

Материалы и методы

Получение комплексов и контрольных антител: Были сконструированы четыре разных комплекса, нацеленных на PD-L1 и PD-1, и четыре разных комплекса, нацеленных на PD-L1 и CTLA-4, а также контрольное антитело, нацеленное на PD-1. Антитело, обозначенное как "Lam", имеющее те же последовательности CDR и специфичность, что и имеющееся в продаже, PD-1-нацеленное моноклональное антитело пембролизумаб (ранее ламбролизумаб), было сконструировано с использованием последовательностей тяжелой цепи (HC) и легкой цепи (LC) HC_{Lam} (SEQ ID NO: 815) и LC_{Lam} (SEQ ID NO: 816). Антитело, обозначенное как "Ipi", имеющее те же последовательности CDR и специфичность, что и имеющееся в продаже, CTLA-4 нацеленное моноклональное антитело ипилимумаб, было сконструировано с использованием последовательностей тяжелой цепи (HC) и легкой цепи (LC) HC_{Ipi} (SEQ ID NO: 817) и LC_{Ipi} (SEQ ID NO: 818). PD-L1-нацеленный Z-вариант Z15170 (SEQ ID NO: 814; идентичный Z13165 (SEQ ID NO: 784), но начинающийся с аминокислотных остатков AE вместо VD) с C-концевой последовательностью VD был генетически слит, через гибкий линкер из 15 остатков $(GGGGS)_3$, с N-концами HC_{Lam}, LC_{Lam}, HC_{Ipi} и LC_{Ipi}; соответственно, в результате чего получили комплексы Z15170-HC_{Lam}, Z15170-LC_{Lam}, Z15170-HC_{Ipi} и Z15170-LC_{Ipi} соответственно; или с C-концами тех же цепей, в результате чего получили комплексы HC_{Lam}-Z15170, LC_{Lam}-Z15170, HC_{Ipi}-Z15170 и LC_{Ipi}-Z15170 соответственно. Генный синтез, клонирование, получение посредством временной экспрессии гена в клетках CHO, а также очистку с помощью хроматографии с белком A и подтверждение конструкций посредством гель-электрофореза выполняли посредством Evitria AG

(Switzerland).

Кинетические анализы Biacore: Кинетические константы (k_a и k_d) и аффинности (K_D) в отношении hPD-L1, человеческого PD-1 (hPD-1; R&D Systems каталожный номер 1086-PD-050) и человеческого CTLA-4 (hCTLA-4; R&D Systems каталожный номер 325-CT-200) определяли для всех восьми полученных комплексов, и использовали прибор Biacore 2000 (GE Healthcare). Контрольное антитело Lam также анализировали в отношении связывания с PD-1. Растворы (5 мкг/мл) каждого из белков hPD-L1, hPD-1 и hCTLA-4 были получены в 10 мМ буфере NaAc (pH 5,0 для PD-L1, и pH 4,5 для PD-1 и CTLA-4) и их использовали для иммобилизации в отдельных проточных ячейках на слое карбоксилированного декстрана разных поверхностей чипа CM5 (GE Healthcare, каталожный номер BR100012). Иммобилизацию осуществляли с использованием химии аминного сочетания в соответствии с протоколом изготовителя и с использованием HBS-EP с 500 мМ NaCl в виде электродного буфера. Полученные уровни иммобилизации составляли примерно 110-140 RU. Вводили серию концентраций 3,33, 10, 30, 90, 270 нМ соответствующего комплекса и Lam и регистрировали ответы, за исключением анализа связывания с PD-L1 для конструкций с Z15170, расположенных на С-конце соответствующего антитела, для которых использовали серию концентраций 30, 90, 270 и 900 нМ.

В отдельном эксперименте двойную специфичность связывания оценивали с помощью анализа захвата с использованием прибора Biacore 2000. Комплексы Z15170-HC_{Lam}, Z15170-LC_{Lam}, Z15170-HC_{Ipi} и Z15170-LC_{Ipi}, Lam и ипилимумаб (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb/Astra Zeneca via Apoteket AB, каталожный номер 065544, серия номер 4A85968) в концентрации 300 нМ вводили над поверхностями чипа с иммобилизованным PD-1 или CTLA-4, как описано выше. Во всех случаях продолжительность введения составляла 5 минут при скорости потока 30 мкл/мин со стадией ожидания/диссоциации, составляющей 5 минут перед тем, как было сделано второе введение (5 мин) 100 или 500 нМ PD-L1. HBS-EP с 500 мМ NaCl использовали в качестве электродного буфера и для разведения белка.

Анализ клеточного связывания посредством FACS: Способность комплексов связываться с PD-L1-экспрессирующими клетками исследовали, используя FACS. 150000 клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231 культивировали в DMEM (ATCC каталожный номер 30-2002), содержащей 10% FBS, пипетировали в лунку 96-луночного планшета с v-образным дном (Nunc, каталожный номер 277143), и клетки в планшете затем осаждали при 400 g в течение 3 минут при к.т. Супернатанты удаляли и клетки ресуспендировали в 100 мкл PBS с 2,5% FBS (окрашивающий буфер), содержащем 0,625 мкг/мл комплексов Z15170-HC_{Lam}, Z15170-LC_{Lam}, HC_{Lam}-Z15170, LC_{Lam}-Z15170, Z15170-HC_{Ipi}, Z15170-LC_{Ipi}, HC_{Ipi}-Z15170 и LC_{Ipi}-Z15170 соответственно, или 0,625 мкг/мл антител Lam или ипилимумаба. Мышиное анти-PD-L1 антитело (RnD Systems, каталожный номер MAB1561) в концентрации 1 мкг/мл использовали в качестве положительного контроля. Клетки, инкубированные только с буфером, использовали в качестве отрицательных контролей. Клетки инкубировали в течение 1 часа при 8°C в темноте, два раза промывали 100 мкл окрашивающего буфера и ресуспендировали в 100 мкл окрашивающего буфера, содержащего 2,5 мкг/мл антитела козы к человеческому IgG - Alexa488 (Molecular Probes, каталожный номер A11013), или, для клеток, окрашенных антителом положительного контроля, антитела козы к мышиному IgG - Alexa647 (Life Technologies, каталожный номер A21236). Клетки инкубировали в течение 1 часа при 8°C в темноте, два раза промывали 100 мкл окрашивающего буфера и ресуспендировали

в 300 мкл окрашивающего буфера. Данные по 10,000 клеткам получали, используя FACS Calibur (Beckman Coulter), и эти данные анализировали с использованием программы Flowing 2.5.0 (Университет Турку). Среднюю интенсивность флуоресценции (MF1) использовали в качестве показателя связывающей способности.

Сокультивирование MDA-MB-231 и PBMC: Анализ смешанной культуры лимфоцитов использовали, чтобы проанализировать, могут ли комплексы, основанные на Ipi, влиять на пролиферацию или цитотоксический эффект Т-клеток и тем самым повышать элиминацию раковых клеток. В этом случае мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) и MDA-MB-231 совместно культивировали в течение шести суток и оценивали количество Т-клеток и раковых клеток. 20000 клеток MDA-MB-231, культивированных в DMEM, содержащей 10% FBS, пипетировали в лунку 96-луночного планшета с плоским дном и оставляли для прилипания ко дну лунки путем инкубации при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO_2. На 2 сутки эксперимента серийные разведения (200-0,064 нМ) комплексов на основе Ipi готовили в отдельном планшете с использованием RPMI1640 с L-glut (Lonza) с добавлением 10% FCS и 1% Pen-Strep (Lonza, каталожный номер DE17-603E). Среду DMEM отделяли от клеток MDA-MB-231 и добавляли 100 мкл разбавленных комплексов. PBMC готовили из лейкоцитарной пленки с использованием Ficoll Paque PLUS (GE Healthcare, каталожный номер 17-1440-02). В кратком изложении, лейкоцитарную пленку разбавляли 2X в PBS. 10 мл разбавленной лейкоцитарной пленки наслаивали поверх 5 мл Фиколла в 15 мл пробирках фирмы Falcon и центрифугировали при к.т. в течение 30 минут при 400 g. Собирали лимфоцитарную пленку и клетки два раза промывали в среде RPMI1640 с добавками, описанной выше. Клетки подсчитывали и доводили до 1 миллиона клеток на мл в среде RPMI с добавками. К планшету добавляли 100 мкл клеточной суспензии с клетками MDA-MB-231. Планшеты инкубировали в течение 6 суток при 37°C в увлажненной 5% CO_2 атмосфере. На 7-е сутки эксперимента количество клеток MDA-MD-231 и CD3 + Т-клеток подсчитывали с помощью FACS. Клетки PBMC переносили в планшет с v-образным дном, два раза промывали PBS, содержащим 2% FBS (также используемым в качестве окрашивающего буфера) и окрашивали мышиным анти-CD3 антителом (EXBIO Praha, каталожный номер 12-631-M001) в концентрации 2 мкг/мл в течение 1 часа при 4°C. Клетки MDA-MB231 трипсинизировали (20 мкл/лунка) и переносили в другой планшет с v-образным дном, два раза промывали PBS, содержащим 2% FBS, и окрашивали кроличьим анти-EGFR антителом (Abcam, каталожный номер ab2430-1) в концентрации 2 мкг/мл в течение 1 часа при 4°C. Клетки два раза промывали PBS, содержащим 2% FBS, и Alexa-fluor 488 антитело козы-против-кролика (Invitrogen, каталожный номер A11008) и Alexa-fluor 647 антитело козы-против-мыши (Life technologies, каталожный номер A21236) использовали для обнаружения антител в концентрации 1 мкг/мл и инкубировали в течение 1 часа при 4°C.

Результаты

Получение конструкций комплекса: Схематическое изображение дизайна каждого из четырех типов полученных комплексов, представлено на Фиг. 7.

Кинетические анализы посредством Biacore: Аффинность к целевым белкам PD-L1, PD-1 и CTLA-4 соответственно, определяли для каждого релевантного комплекса. Контрольное антитело Lam также анализировали в отношении его целевого PD-1. Кинетические параметры взаимодействия с PD-L1 обобщены в Таблице 16. Способность Z-фрагмента комплекса взаимодействовать с PD-L1 была сохранена, хотя аффинность была снижена, а также зависела от положения Z-фрагмента в антителе. Для сравнения,

K_D взаимодействия His_6-Z13165 с PD-L1 составляла 0,64 нМ (как представлено в Примере 3), в то время как K_D для комплексов с Z-фрагментами, расположенными в N-концах, составляла 1,5-2,6 нМ и K_D для Z-фрагментов, расположенных в С-концах, составляла 12-41 нМ. Таким образом, N-концевое расположение Z-фрагмента превосходило С-концевое расположение с примерно 10-кратным увеличением аффинности. Этот эффект был очевиден для конструкций как на основе Lam, так и на основе Ipi. Слияние с тяжелыми или легкими цепями антител было менее важным для N-концевого расположения Z-фрагментов, но оказывало существенное влияние на С-концевое расположение Z-фрагмента, где слияния с легкой цепью имели K_D 12-18 нМ по сравнению с K_D 29-41 нМ для слияний с тяжелой цепью.

Таблица 16: Кинетические параметры связывания указанных комплексов с hPD-L1

Аналит	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (М)
HC_{Lam}-Z15170	$2,44 \times 10^4$	$7,17 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-8}$
LC_{Lam}-Z15170	$3,06 \times 10^4$	$3,58 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-8}$
Z15170-HC_{Lam}	$1,16 \times 10^5$	$2,84 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-9}$
Z15170-LC_{Lam}	$2,33 \times 10^5$	$6,01 \times 10^{-4}$	$2,6 \times 10^{-9}$
HC_{Ipi}-Z15170	$1,78 \times 10^4$	$7,27 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-8}$
LC_{Ipi}-Z15170	$3,07 \times 10^4$	$5,63 \times 10^{-4}$	$1,8 \times 10^{-8}$
Z15170-HC_{Ipi}	$2,05 \times 10^5$	$4,83 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-9}$
Z15170-LC_{Ipi}	$2,30 \times 10^5$	$3,49 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-9}$

Взаимодействия комплексов с PD-1 и CTLA-4, соответственно, подчиняются двухвалентной модели. K_{D1}, K_{D2}, k_{a1}, k_{a2}, k_{d1} и k_{d2} обобщены в Таблице 17 и Таблице 18 для PD-1 и CTLA-4 соответственно. Константа аффинности K_{D1} для взаимодействия PD-1 с полученным контрольным антителом Lam была определена равной 18,6 нМ. Аффинность была сильнее для всех комплексов на основе Lam с диапазоном K_{D1} 0,8-2,7 нМ. Немного более медленная ассоциация и скорость k_{a1} наблюдались для Z15170-HC_{Lam}, но, как правило, различия между комплексами были небольшими, то есть расположение Z-фрагмента на антитело, по-видимому, незначительно влияло на взаимодействие антитела и PD-1.

Таблица 17: Параметры связывания указанных комплексов и Lam с hPD-1

Аналит	k_{a1} (1/Мс)	k_{d1} (1/с)	K_{D1} (М)	k_{a2} (1/RUс)	k_{d2} (1/с)	K_{D2} (RU)
Lam	$4,35 \times 10^4$	$8,10 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-8}$	$1,88 \times 10^{-3}$	$1,83 \times 10^{-3}$	0,97
HC_{Lam}-Z15170	$1,17 \times 10^5$	$1,64 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-9}$	$3,35 \times 10^0$	$1,65 \times 10^1$	4,9
LC_{Lam}-Z15170	$1,78 \times 10^5$	$1,34 \times 10^{-4}$	$7,5 \times 10^{-10}$	$2,92 \times 10^{-1}$	$7,89 \times 10^{-1}$	2,7
Z15170-HC_{Lam}	$4,27 \times 10^4$	$1,17 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-9}$	$1,93 \times 10^{-2}$	$7,87 \times 10^{-2}$	4,1
Z15170-LC_{Lam}	$1,14 \times 10^5$	$1,56 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-9}$	$2,22 \times 10^{-2}$	$1,72 \times 10^{-1}$	7,7

Таблица 18: Кинетические параметры связывания указанных комплексов с hCTLA-4

Аналит	k_{a1} (1/Mc)	k_{d1} (1/c)	K_{D1} (M)	k_{a2} (1/RUc)	k_{d2} (1/c)	K_{D2} (RU)
HC_{Ipi}-Z15170	$6,79 \times 10^{4}$	$5,40 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-9}$	$6,76 \times 10^{-2}$	$4,10 \times 10^{-1}$	6,1
LC_{Ipi}-Z15170	$5,48 \times 10^{4}$	$4,41 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-9}$	$4,04 \times 10^{-2}$	$2,88 \times 10^{-1}$	7,1
Z15170-HC_{Ipi}	$3,33 \times 10^{4}$	$2,79 \times 10^{-4}$	$8,4 \times 10^{-9}$	$1,38 \times 10^{-2}$	$8,20 \times 10^{-2}$	5,9
Z15170-LC_{Ipi}	$4,55 \times 10^{4}$	$4,49 \times 10^{-4}$	$9,9 \times 10^{-9}$	$9,74 \times 10^{-3}$	$4,22 \times 10^{-2}$	4,3

Константа аффинности K_{D1} для взаимодействия комплексов с CTLA-4 находилась в диапазоне 8-10 нМ, что соответствует K_D, полученному для ипилимумаба (5,25±3,62 нМ; оценочный доклад Европейского агентства по лекарственным средствам 2011 года: EMA/CHMP/557664/2011). Кинетические профили были одинаковыми для всех конструкций на основе Ipi, но с несколько меньшими скоростями ассоциации и диссоциации для Z15170-HC_{Ipi}.

Biacore-анализ захвата подтвердил двойную связывающую специфичность всех комплексов, включенных в анализ, то есть Z15170-HC_{Lam}, Z15170-LC_{Lam}, Z15170-HC_{Ipi} и Z15170-LC_{Ipi}. На Фиг. 8 показано, что ферменты сначала связываются с иммобилизованным PD-1 или CTLA-4, и что PD-L1 затем связывается с соответствующим захваченным комплексом. В отдельных контрольных экспериментах было показано, что PD-L1 не связывается с CTLA-4 или Ipi и что никакого дополнительного связывания PD-L1 не наблюдалось после введения PD-L1 к Lam, захваченному на PD-1.

FACS-анализ клеточного связывания: Этот эксперимент был проведен, чтобы проанализировать, могут ли комплексы связываться с клетками, экспрессирующими PD-L1. Клетки MDA-MB-231, которые в естественных условиях экспрессируют PD-L1, окрашивали 0,625 мкг/мл соответствующего комплекса. Значения MFI представлены в Таблице 19 и показывают, что комплексы обладали способностью связываться с клетками, экспрессирующими PD-L1. Для комплексов как на основе Ipi, так и на основе Lam, наивысшие значения MFI были получены для N-концевого положения Z-фрагмента на легкой цепи антитела.

Таблица 19: MFI связывания комплексов с PD-L1-экспрессирующими клетками

Аналит	MFI
Lam	62
Z15170-HC_{Lam}	161
HC_{Lam}-Z15170	274
Z15170-LC_{Lam}	327
LC_{Lam}-Z15170	145
Ипилимумаб	64
Z15170-HC_{Ipi}	488
HC_{Ipi}-Z15170	264
Z15170-LC_{Ipi}	582
LC_{Ipi}-Z15170	192
Отрицательный контроль	69
Анти-PD-L1 антитело	610

Сокультивирование MDA-MB-231 и PBMC: Чтобы определить, могут ли комплексы на основе Ipi влиять на ингибиторные механизмы, вызванные CTLA-4 и PD-L1, использовали анализ смешанной культуры лимфоцитов. Клетки рака молочной железы MDA-MB-231 сокультивировали с PBMC в течение шести суток и оценивали количество раковых клеток и Т-клеток. Анализ выявил зависимый от концентрации эффект комплексов, с увеличенным количеством Т-клеток и уменьшенным количеством раковых клеток. На Фиг. 9А показано уменьшение количества клеток MDA-MB231 с увеличением концентрации комплексов. Это снижение было очевидным для всех комплексов с наилучшим эффектом, достигнутым для конструкции, в которой Z-фрагмент располагается в N-конце легкой цепи антитела. Напротив, контрольное антитело ипилимумаб не вызывало зависимого от концентрации уменьшения раковых клеток. Таким образом, блокирование взаимодействия PD-1/PD-L1 представляется существенным для уменьшения количества раковых клеток. На Фиг. 9В показано увеличение числа Т-клеток с увеличением концентрации комплексов. Опять же, эффект наиболее заметен с конструкцией, в которой Z-фрагмент расположен на N-конце легкой цепи антитела.

Пример 9

Конъюгирование и радиоактивное мечение PD-L1-связывающих Z-вариантов

В этом примере описано конъюгирование и радиоактивное мечение Z15168-Cys (SEQ ID NO: 809), Z18608-Cys (SEQ ID NO: 811), Z18609-Cys (SEQ ID NO: 812) и Z18610-Cys (SEQ ID NO: 813), клонированных и продуцированных, как описано в Примере 2 и Примере 6, а также используемых для исследований с визуализацией in vivo, описанных в Примере 10 и 11.

Материалы и методы

Восстановление и NOTA-конъюгирование: К 5 мг Z-варианта в [20 мМ HEPES, 1 мМ EDTA, pH 7,2] добавляли три молярных эквивалента трис(2-карбоксиэтил)фосфина (TCEP) в 0,5 мл дегазированного 0,2 М аммиачно-ацетатного буфера (pH 7,0). Реакционную смесь выдерживали при к.т. в течение 60 минут, затем переносили на центрифужный фильтр Ultracel 3K Centrifugal Filter и центрифугировали при 4000 об/мин

в течение 90 минут. Проточную фракцию удаляли, добавляли дополнительно 1 мл 0,2 М аммиачно-ацетатного буфера, и процесс повторяли. Восстановленный Z-вариант затем переносили во второй реакционный сосуд в 2 мл не содержащего кислорода 0,2 М аммиачно-ацетатного буфера (pH 7,0). Затем добавляли 4 мг NOTA-малеимида (макроциклический) в 0,5 мл 0,2 М аммиачно-ацетатного буфера (pH 7,0) и реакционный сосуд продували аргоном, затем нагревали до 40°C в течение 3 часов, после чего реакционную смесь переносили в центрифужный фильтр Ultracel 3K и центрифугировали в течение 90 мин при 4000 об/мин. Проточную фракцию удаляли и добавляли 2 мл воды Milli-Q. Центрифугирование проводили в течение еще 90 минут и проточную фракцию удаляли. Очищенный NOTA-конъюгированный Z-вариант собирали в 1 мл воды Milli-Q, лиофилизировали и хранили при -70°C до использования. Чистоту конечного продукта определяли с помощью ЖХ/МС (сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией).

Радиоактивное мечение: Картридж, содержащий [^{18}F]-фторид, сначала промывали 1,5 мл сверхчистой воды, затем [^{18}F]-фторид элюировали 1,0 мл 0,4 М $KHCO_3$. Добавляли 100 мкл элюированного раствора [^{18}F]-фторида во флакон на ножке, заполненному 10 мкл уксусной кислоты, 50 мкл $AlCl_3$ (2 мМ в 0,1 М NaOAc буфере, pH 4) и 125 мкл 0,1 М NaOAc pH 4. Раствор инкубировали в течение 2 минут при к.т., затем добавляли 1 мг NOTA-конъюгированного Z-варианта в 400 мкл 1:1 раствора ацетонитрила и 0,1 М NaOAc pH 4, затем нагревали до 100°C в течение 15 минут. После завершения нагревания образец переносили во флакон, содержащий 0,7 мл 0,1% муравьиной кислоты, смешивали и очищали с помощью ВЭЖХ [Waters Xselect CSH C18 колонка (250×10 мм, 130 мкм)] с использованием градиента 10-30% MeCN в течение 15 мин при скорости потока 5 мл/мин, уравновешивая 0,1% муравьиной кислотой. Собирали пик, соответствующий [18F] AlF-NOTA-Z#####, MeCN удаляли в вакууме и переносили в стерильный флакон, используя физиологический солевой раствор в качестве промывки с получения [18F] AlF-NOTA-Z#####. Специфическую активность и радиохимическую чистоту определяли с помощью системы Waters Acquity LC/MS (Milford, MA, USA) и детектора β-RAM Model 4 Radio-HPLC (IN/US Systems, Brandon, FL, USA).

Результаты

PD-L1-связывающие Z-варианты, Z15168-Cys (SEQ ID NO: 809), Z18608-Cys (SEQ ID NO: 811), Z18609-Cys (SEQ ID NO: 812) и Z18610-Cys (SEQ ID NO: 813), были сайт-специфически конъюгированы с NOTA на их соответствующем уникальном С-концевом остатке цистеина. Последующее радиоактивное мечение [^{18}F]AlF, как правило, приводило к значениям радиохимической чистоты 97-100% и удельным активностям 14,6±6,5 ГБк/ммоль. Меченные радиоизотопами Z-варианты упоминаются как [^{18}F] AlF-NOTA-Z[#####].

Пример 10

Визуализация и биораспределение in vivo у опухоленесущих мышей.

Материалы и методы

Животные модели: Самок мышей SCID Beige (возраст 6-8 недель, Charles River Laboratories) размещали в помещении с контролируемой температурой и влажностью и содержали на обычной диете. Клетки LOXIMVI (клеточная линия человеческой меланомы; PD-L1-положительная) или SUDHL-6 (PD-L1 отрицательные) культивировали в полной ростовой среде, содержащей среду RPMI 1640 с 10% фетальной бычьей сывороткой при 37°C с 5% CO_2. Ростовую среду заменяли 2 или 3 раза в неделю и клетки

субкультивировали в соотношении 1:10 при необходимости. Опухоли имплантировали в правое плечо путем подкожной инъекции 1×10^6 клеток LOXIMVI в 100 мкл PBS или 10×10^6 SUDHL-6 клеток в 100 мкл PBS + матригель с уменьшенным фактором роста (1:1). Мышей использовали для микро-ПЭТ и ex vivo исследований через примерно 5-7 суток и 3 недель после инъекции клеток LOXIMVI и SUDHL-6 соответственно, когда опухоли достигали массы 100-400 мг.

Сбор данных PET (позитронно-эмиссионная томография): Мышей анестезировали изофлураном (4-5% вводный наркоз, 1-3% поддержание), вставляли катетеры в хвостовую вену и помещали животных в специализированный небольшой ПЭТ-сканер для животных (microPET Focus220, Siemens Preclinical Solutions). Была получена 20-минутная трансмиссионная сканограмма с ^{57}Co для коррекции затухания и рассеивания фотонов. Затем 0,2-0,6 МБк соответствующего [^{18}F]-меченого Z-варианта вводили через катетеры хвостовой вены, и данные ПЭТ собирали в течение 90 мин. В отдельном эксперименте по предварительному блокирорванию вводили 400 мкг немеченого NOTA-конъюгированного Z15168-Cys перед введением [^{18}F]AlF-NOTA-Z15168.

Измерения биораспределения ex vivo: Сразу после получения данных ПЭТ мышей подвергали эвтаназии. Собирали опухоль, сердце, легкие, селезенку, печень, почки, кровь, плазму и мышцы и измеряли с помощью гамма-счетчика (PerkinElmer). Для каждой мыши измерения биораспределения были преобразованы в единицы стандартного показателя накопления (SUV). Области интереса (RO1) были изображены на всех опухолях, которые можно было идентифицировать на ПЭТ-изображениях, и были рассчитаны кривые активность-время (TAC).

Результаты

Типичные ПЭТ-изображения после инъекции [^{18}F]-меченых Z-вариантов опухоленесущим мышам показали самое большой поглощение в почках и мочевом пузыре. PD-L1-положительные опухоли LOX можно было четко видеть на изображениях, в то время как PD-L1-негативные опухоли SUDHL6 не были видны. Типичные ПЭТ-изображения показаны на Фиг. 10A для [^{18}F]AlF-NOTA-Z15168. Измерения биораспределения ex vivo через 90 минут после инъекции согласовывались с ПЭТ-изображениями. Захват [^{18}F]-меченных Z-вариантов 15168-Cys (SEQ ID NO: 809), Z18608-Cys (SEQ ID NO: 811), Z18609-Cys (SEQ ID NO: 812) и Z18610-Cys (SEQ ID NO: 813) было значительно выше в опухолях LOX, чем в опухолях SUDHL6, и захват в опухолях увеличивался с увеличением PD-L1-связывающей аффинности Z-вариантов (Фиг. 11A-B). Специфичность к мишени была подтверждена в эксперименте с предварительным блокированием, в котором предварительное введение 400 мкг NOTA-Z15168 вызывало уменьшение захвата [^{18}F]AlF-NOTA-Z15168 в опухолях LOX (Фиг. 10B). Также наблюдалось изменение распределения, включающее более быстрый клиренс, на что указывало пониженное поглощение в крови в 90 минут. Сограненение метки в почках (среднее значение SUV варьировалось от 57 до 84 в ксенографах опухоли LOX), по-видимому, связано с канальцевым повторным захватом белков, где метка [^{18}F]AlF захватывается после расщепления Z-вариантов. Подводя итоги, можно сказать, что лиганды в виде Z-вариантов эффективны в нацеливании на PD-L1-положительные опухоли in vivo, проявляя специфичное связывание и быстрый клиренс.

Пример 11

Визуализация in vivo у макаки-резус

Материалы и методы

Макак-резус натощах усыпляли кетамином (10 мг/кг, внутримышечно). В правые и левые подкожные вены вводили внутривенный катетер, и животных поддерживали на анестезии пропофолом (5 мг/кг для вводного наркоза и 0,45 мг/кг/мин в течение процедуры сканирования). После первоначального вводного наркоза пропофолом животное интубировали и поддерживали на вентилируемой кислородно-воздушной газовой смеси при примерно 10 $см^3$/кг/дыхание и 23 дыхательных движения в минуту. Животные были оснащены датчиком температуры, пульсоксиметром и монитором CO_2 в конце спокойного выдоха. Температуру тела поддерживали с использованием грелок K-module. Общую инфузионная терапия поддерживали с помощью раствора Рингера-лактата (10 мл/кг/ч внутривенно) во время процедуры сканирования. 84-138 МБк [^{18}F]AlF-NOTA-Z15168 и 147-227 МБк [^{18}F]AlF-NOTA-Z18609 соответственно, вводили в виде 2-минутной инфузии. Динамическое сканирование всего организма было начато с началом введения меток и происходило в течение 180 минут с использованием сканера Siemens Biograph 64 TPTV PET/CT. Реконструкцию всего организма выполняли, используя программу, поставляемую поставщиком для ПЭТ/КТ сканера. Анализ ПЭТ-изображений выполняли с использованием оптимизированной программы на основе Matlab.

Результаты

Типичные проекционные изображения максимальной интенсивности для макак-резус, которым вводили [^{18}F]AlF-NOTA-Z15168 и [^{18}F]AlF-NOTA-Z18609 соответственно, показаны на Фиг. 12A-B, и графики среднего захвата метки (~120-180 мин) показаны на Фиг. 12C. У мышей наибольший захват наблюдался в почках (SUV ≈100-112) и мочевом пузыре, но также наблюдалось нацеливание на лимфатические узлы и селезенку, что согласовалось с экспрессией PD-L1.

ДЕТАЛИЗИРОВАННЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВОПЛОЩЕНИЙ

1. PD-L1-связывающий полипептид, содержащий PD-L1-связывающий мотив BM, где мотив состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из:

1) $ERNX_4AAX_7EIL\ X_{11}LPNLX_{16}X_{17}X_{18}QX_{20}\ WAFIWX_{26}LX_{28}D$

где независимо друг от друга,

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_7 выбран из A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W и Y;

X_{11} выбран из A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q, R и S;

X_{18} выбран из A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, L, N, Q, R, T, V и Y;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A, D и E; и

2) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 96% идентичность последовательности, определенной в (1).

2. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 1, где в последовательности (1)

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_7 выбран из E, F, H, N, Q, S, T, V, W и Y;

X_{11} выбран из A, D, H, L, Q, R, T, V, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q, R и S;

X_{18} выбран из A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, L, Q, R, T, V и Y;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A, D и E.

3. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 1, где в последовательности (1)

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_7 выбран из A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W и Y;

X_{11} выбран из A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q, R и S;

X_{18} выбран из A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, L, N, Q, R, T, V и Y;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A, D и E.

4. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 2 или 3, где в последовательности (1)

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T и V;

X_7 выбран из F, H, Q и Y;

X_{11} выбран из H, Q, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q и S;

X_{18} выбран из A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, Q, R и V;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A и D.

5. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-4, где в последовательности (1) выполняется по меньшей мере четыре из семи условий I-VII:

I. X_7 выбран из F, H, Q и Y;

II. X_{11} выбран из H и Y;

III. X_{16} представляет собой T;

IV. X_{17} выбран из N, Q и S;

V. X_{20} выбран из H, I, K и R;

VI. X_{26} представляет собой K; и

VII. X_{28} представляет собой A или D.

6. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 5, где в последовательности (1) выполняется по меньшей мере пять из семи условий I-VII.

7. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 6, где в последовательности (1) выполняется по меньшей мере шесть из семи условий I-VII.

8. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 7, где в последовательности (1) выполняются все семь условий I-VII.

9. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-8, где $X_7X_{11}X_{20}$ выбраны из FYK и YYK.

10. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-9, где $X_{11}X_{17}X_{20}$ выбраны из YNK и YQK.

11. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-10, где $X_{11}X_{18}X_{20}$ представляет собой YAK.

12. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-12, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-808.

13. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 12, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 774-796.

14. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 13, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 774-787.

15. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 14, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 775, 776, 779-781 и 784-786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 780, 781, 784 и 786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781 и 784, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 784, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 781, например группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 776, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 781, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 784.

16. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 15, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774, 775, 780-786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 775, 780, 781, 784 и 786.

17. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 14-16, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93.

18. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 17, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-24.

19. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 18, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12, 14 и 17-21.

20. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 19, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12 и 17, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-5 и 17, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2 и 17.

21. PD-L1 -связывающий полипептид согласно аспекту 19, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в

последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 9, 14 и 18-21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5, 18 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5 и 21.

22. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 20 или 21, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в SEQ ID NO: 1.

23. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 20 или 21, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в SEQ ID NO: 4.

24. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 20 или 21, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в SEQ ID NO: 5.

25. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 21, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в SEQ ID NO: 21.

26. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-25, где указанный PD-L1-связывающий мотив образует часть трехспирального комплекса белкового домена.

27. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 26, где указанный PD-L1-связывающий мотив по существу образует часть двух спиралей с соединительной петлей в указанном трехспиральном комплексе белкового домена.

28. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 27, где указанный трехспиральный комплекс белкового домена выбран из доменов бактериальных рецепторов.

29. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 28, где указанный трехспиральный комплекс белкового домена выбран из доменов протеина A из Staphylococcus aureus или их производных.

30. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-29, который содержит связывающий модуль BMod, аминокислотная последовательность которого выбрана из:

3) K-*[BM]*-DPSQS$X_a$$X_bLLX_c$ EAKKL$X_d$$X_e$$X_f$Q;

где

[BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из аспектов 1-25;

X_a выбран из A и S;

X_b выбран из N и E;

X_c выбран из A, S и C;

X_d выбран из E, N и S;

X_e выбран из D, E и S; и

X_f выбран из A и S; и

4) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 93% идентичность последовательности, определенной в (3).

31. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-30, где последовательности (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-808.

32. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 31, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 774-796.

33. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 32, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 774-787.

34. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 33, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 775, 776, 779-781 и 784-786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 780, 781, 784 и 786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781 и 784, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 784, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776 и 781, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 776, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 781, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 784.

35. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 33, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774, 775 и 780-786, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 775, 780, 781, 784 и 786.

36. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 33-35, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93.

37. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 36, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-24.

38. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 37, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12, 14 и 17-21.

39. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 38, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12 и 17, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-5 и 17, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2 и 17.

40. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 38, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 9, 14 и 18-21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5, 18 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5 и 21.

41. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 40 или 41, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в SEQ ID NO: 1.

42. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 40 или 41, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в SEQ ID NO: 4.

43. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 40 или 41, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в SEQ ID NO: 5.

44. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 41, где последовательность (3) соответствует последовательности от положения 7 до положения 55 в SEQ ID NO: 21.

45. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-44, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

5) YA-*[BMod]*-AP;

где [BMod] представляет собой PD-L1-связывающий модуль, как определено в любом из аспектов 30-44; и

6) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности, определенной в (5).

46. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-44, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

7) FN-*[BMod]*-AP;

где [BMod] представляет собой PD-L1-связывающий модуль, как определено в любом из аспектов 30-44; и

8) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности, определенной в (7).

47. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-46, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

ADNNFNK-*[BM]*-DPSQSANLLSEAKKLNESQAPK;

ADNKFNK-*[BM]*-DPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK;

ADNKFNK-*[BM]*-DPSVSKEILAEAKKLNDAQAPK;

ADAQQNNFNK-*[BM]*-DPSQSTNVLGEAKKLNESQAPK;

AQHDE-*[BM]*-DPSQSANVLGEAQKLNDSQAPK;

VDNKFNK-*[BM]*-DPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSESSELLSEAKKLNKSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNDAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNDSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAP;

AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAP;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNDAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAP;

AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAP;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSEAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLSESQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLESSQAP;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLESAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLESSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAP;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSDSQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSDAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLSDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNDAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSEAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLSESQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLESAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLESSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLSDAQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-QPEQSSELLSEAKKLSDSQAPK;

VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNKAQAPK;

AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLAEAKKLNKAQAPK; и

ADAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из аспектов 1-25.

48. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-47, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

17) VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из аспектов 1-25; и

18) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичность последовательности, определенной в (17).

49. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-47, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

19) AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из аспектов 1-25; и

20) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичность последовательности, определенной в (19).

50. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-47, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

21) AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где [BM] представляет собой a PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из аспектов 1-25; и

22) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичность последовательности, определенной в (21).

51. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-47, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

23) AEAKFAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из аспектов 1-25; и

24) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичность последовательности, определенной в (23).

52. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-51, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-814.

53. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 52, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в

последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774-796 и 809-814.

54. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 53, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774-787 и 809-814.

55. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 54, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 775, 776, 779-781, 784-786 и 809-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 780, 781, 784, 786 и 809-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781, 784 и 809-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 784, 809 и 811-814, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 781, 809 и 811-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 776, 809 и 811-814, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 781, 809 и 811-814, или группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, 784 и 811-814.

56. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 55, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93, 774, 775, 780-786 и 810-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, SEQ ID NO: 775, 780, 781, 784, 786 и 810-814.

57. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 54-56, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-93 и 811-813.

58. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 57, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-24 и 811-813.

59. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 58, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12, 14, 17-21 и SEQ ID NO: 811-812.

60. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 59, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12, 17, 811 и 812, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-5, 17, 811 и 812, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2, 17, 811 и 812.

61. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 58, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 9, 14, 18, 19, 20, 21 и 811, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5, 18 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 4, 5 и 21.

62. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 60 или 61, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 1 или 811.

63. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 60, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 2 или 812.

64. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 60 или 61, где

последовательность (17) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 4.

65. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 60 или 61, где последовательность (17) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 5.

66. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 61, где последовательность (17) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в SEQ ID NO: 21.

67. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-66, который способен блокировать PD-L1-зависимую передачу сигнала.

68. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 67, где концентрация, вызывающая половину максимального ингибирования (IC50) блокирования, составляет не более 5×10^{-8} М, например не более 1×10^{-8} М, например не более 5×10^{-9} М, например не более $3{,}5\times10^{-9}$ М, например не более 1×10^{-9} М, например не более 5×10^{-10} М, например не более 1×10^{-10} М.

69. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-68, который способен блокировать взаимодействие PD-L1 с PD-1.

70. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-69, который способен связываться с PD-L1 так, что значение K_D взаимодействия составляет не более 2×10^{-8} М, например не более 1×10^{-8} М, например не более 1×10^{-9} М, например не более 5×10^{-10} М, например не более 3×10^{-10} М.

71. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-70, который способен связываться с PD-L1 так, что значение k_d взаимодействия составляет не более 1×10^{-3} $с^{-1}$, например не более 6×10^{-4} $с^{-1}$.

72. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-71, который способен связываться с PD-L1 так, что значение EC50 взаимодействия составляет не более 1×10^{-9} М, например не более 1×10^{-10} М, например не более 7×10^{-11} М.

73. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-72, где указанный PD-L1 представляет собой человеческий PD-L1.

74. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-73, который содержит дополнительные аминокислоты на С-конце и/или N-конце.

75. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 74, где указанные(ая) дополнительные(ая) аминокислоты(а) улучшают(ет) получение, очистку, стабилизацию in vivo или in vitro, сочетание или обнаружение полипептида.

76. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-75 в мультимерной форме, содержащий по меньшей мере две мономерные единицы PD-L1-связывающего полипептида, аминокислотные последовательности которых могут быть одинаковыми или разными.

77. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 76, где указанные мономерные единицы PD-L1-связывающего полипептида ковалентно соединены.

78. PD-L1-связывающий полипептид согласно аспекту 77, где мономерные единицы PD-L1-связывающего полипептида экспрессируются в виде слитого белка.

79. PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 76-78 в димерной форме.

80. Слитый белок или конъюгат, содержащий

- первый фрагмент, состоящий из PD-L1-связывающего полипептида по любому из аспектов 1-79; и

- второй фрагмент, состоящий из полипептида, имеющего нужную биологическую активность.

81. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 80, где указанная нужная биологическая активность представляет собой терапевтическую активность.

82. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 80, где указанная нужная биологическая активность представляет собой связывающую активность.

83. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 80, где указанная нужная биологическая активность представляет собой ферментативную активность.

84. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 82, где указанная связывающая активность представляет собой альбумин-связывающую активность, что увеличивает время полужизни слитого белка или конъюгата in vivo.

85. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 84, где указанный второй фрагмент содержит альбуминсвязывающий домен стрептококкового белка G или его производное.

86. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 82, где действие указанной связывающей активности блокирует биологическую активность.

87. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 81, где второй фрагмент представляет собой терапевтически активный полипептид.

88. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 87, где второй фрагмент представляет собой агент, модифицирующий иммунный агент.

89. Слитый белок или конъюгат согласно аспекту 87, где второй фрагмент представляет собой противораковый агент.

90. Слитый белок или конъюгат по любому из аспектов 80-83 и 86-89, где второй фрагмент выбран из группы, состоящей из человеческих эндогенных ферментов, гормонов, факторов роста, хемокинов, цитокинов и лимфокинов.

91. Слитый белок по любому из аспектов 80-91, где второй фрагмент дополнительно содержит линкер.

92. Комплекс, содержащий по меньшей мере один PD-L1-связывающий полипептид по любому из аспектов 1-91 и по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

93. Комплекс согласно аспекту 92, где указанное по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из полноразмерных антител, Fab-фрагментов, Fab'-фрагментов, $F(ab')_2$-фрагментов, Fc-фрагментов, Fv-фрагментов, одноцепочечных Fv-фрагментов (scFv), $(scFv)_2$ и доменных антител.

94. Комплекс согласно аспекту 93, где указанное по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из полноразмерных антител, Fab-фрагментов и scFv-фрагментов.

95. Комплекс согласно аспекту 94, где указанное по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полноразмерное антитело.

96. Комплекс по любому из аспектов 92-95, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

97. Комплекс по любому из аспектов 92-96, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из человеческих антител, гуманизированных антител, химерных антител, и их антигенсвязывающих фрагментов.

98. Комплекс согласно аспекту 97, где указанное антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент представляет собой человеческое или гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

99. Комплекс по любому из аспектов 92-98, где указанный PD-L1-связывающий полипептид присоединен к С-концу или N-концу тяжелой цепи или легкой цепи указанного антитела или его антигенсвязывающий фрагмента.

100. Комплекс по любому из аспектов 92-99, дополнительно содержащий линкер.

101. Комплекс по любому из аспектов 92-100, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент обладает аффинностью в отношении антигена, например антигена, ассоциированного с инфекционным заболеванием, или антигена, ассоциированного с раком.

102. Слитый белок или конъюгат по любому из аспектов 79-90 или комплекс по любому из аспектов 92-101, где указанный второй фрагмент или указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой ингибитор, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов: PD-1, CTLA-4, Т-клеточного иммуноглобулина и муцин-содержащего белка-3 (TIM-3), галектина-9 (GAL-9), гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3), PD-L2, гомолога B7 3 (B7-H3), гомолога B7 4 (B7-H4), V-доменного Ig супрессора активации Т-клеток (VISTA), молекулы клеточной адгезии 1 карциноэмбрионального антигена (CEACAM1), аттенюатора В- и Т-лимфоцитов (BTLA), рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM), киллерных иммуноглобулиновых рецепторов (KIR), аденозина, рецептора аденозина A2a (A2aR), CD200-CD200R и Т-клеточного Ig и домена ITIM (иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив).

103. Слитый белок, конъюгат или комплекс согласно аспекту 102, где указанный второй фрагмент, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой ингибитор PD-1, такой как ингибитор, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба, пидилизумаба, BMS 936559, MPDL328OA и пембролизумаба, такой как пембролизумаб.

104. Слитый белок, конъюгат или комплекс согласно аспекту 102, где указанный второй фрагмент, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой ингибитор CTLA-4, такой как ингибитор, выбранный из группы, состоящей из белатацепта, абатацепта и ипилимумаба, например ипилимумаб.

105. Слитый белок или конъюгат по любому из аспектов 80-91 или комплекс по любому из аспектов 92-101, где указанный второй фрагмент, или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой агонист, выбранный из группы, состоящей из агонистов CD134, CD40, 4-1BB и индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR).

106. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс по любому из аспектов 1-105, дополнительно содержащий метку.

107. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс согласно аспекту 106, где указанная метка выбрана из группы, состоящей из флуоресцентных красителей и металлов, хромофорных красителей, хемилюминесцентных соединений и биолюминесцентных белков, ферментов, радионуклидов, радиоактивных частиц и меток предварительного нацеливания.

108. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс согласно аспекту 107, содержащий хелатирующее окружение, обеспечиваемое полиаминокарбоксилатным хелатором, конъюгированным с PD-L1-связывающим полипептидом через тиольную группу остатка цистеина или аминную группу остатка лизина.

109. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс согласно

аспекту 106, который содержит метку предварительного нацеливания, образующую часть комплементарной пары фрагментов предварительного нацеливания, например выбранных из стрепт(авидин)а/биотина, олигонуклеотида/комплементарного олигонуклеотида, такого как ДНК/комплементарная ДНК, РНК/комплементарная РНК, фосфоротиоатная нуклеиновая кислота/комплементарная фосфоротиоатная нуклеиновая кислота, пептидо-нуклеиновая кислота (ПНК)/комплементарная пептидо-нуклеиновая кислота (кПНК) и морфолиновый олигонуклеотид/комплементарный морфолиновый олигонуклеотид.

110. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс согласно аспекту 109, где указанная метка предварительного нацеливания представляет собой метку из пептидо-нуклеиновой кислоты.

111. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат or комплекс по аспекту 110, где указанный метка предварительного нацеливания представляет собой 10-20-мерную последовательность пептидо-нуклеиновой кислоты, например 15-мерную последовательность пептидо-нуклеиновой кислоты.

112. Полинуклеотид, кодирующий полипептид по любому из аспектов 1-105.

113. Экспрессионный вектор, содержащий полинуклеотид согласно аспекту 112.

114. Клетка-хозяина, содержащая экспрессионный вектор согласно аспекту 113.

115. Способ получения полипептида по любому из аспектов 1-105, включающий

- культивирование клетки-хозяина согласно аспекту 114 в условиях, подходящих для экспрессии указанного полипептида с указанного экспрессирующего вектора, и

- выделение указанного полипептида.

116. Композиция, содержащая PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс по любому из аспектов 1-111 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

117. Композиция согласно аспекту 116, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный активный агент, например агент, выбранный из агента, модулирующего иммунный ответ, и противоракового агента.

118. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс по любому из аспектов 1-111 или композиция по любому из аспектов 116-117 для перорального, местного, внутривенного, внутрибрюшинного, подкожного, легочного, трансдермального, внутримышечного, интраназального, буккального, сублингвального или суппозиторного введения, например для местного введения.

119. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс по любому из аспектов 1-111 или композиция по любому из аспектов 116-117 для применения в качестве лекарственного средства, диагностического агента и/или прогностического агента.

120. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения согласно аспекту 119 в качестве лекарственного средства.

121. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения согласно аспекту 119 в качестве диагностического агента и/или прогностического агента.

122. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения в качестве лекарственного средства согласно аспекту 120, где указанный полипептид, слитый белок, конъюгат или композиция модулирует функцию PD-L1 in vivo.

123. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения по любому из аспектов 119-121 в лечении, прогнозировании

или диагностике PD-L1-ассоциированного расстройства.

124. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения согласно аспекту 122, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство выбрано из группы, состоящей из инфекционных заболеваний и раковых заболеваний.

125. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения согласно аспекту 124, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство представляет собой инфекционное заболевание, такое как хроническая вирусная инфекция, например выбранная из группы, состоящей из вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита B (HBV) и вируса гепатита C (HCV).

126. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения согласно аспекту 124, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство представляет собой рак, такой как рак, выбранный из группы, состоящей из:

- раковых заболеваний, обнаруживающих солидные опухоли, например выбранных из группы, состоящей из рака кожи, такого как меланома и немеланомный рак кожи (NMSC); раковых заболеваний легкого, такого как мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC); рака головы и шеи, почечно-клеточной карциномы (RCC), рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, глиомы, глиобластомы, карциномы печени, рака желчного пузыря, рака щитовидной железы, рака кости, рака шейки матки, рака матки, рака вульвы, рака эндометрия, рака яичка, рака почки, карциномы пищевода, раковых заболеваний мозга/ЦНС, нейрональных раковых заболеваний, мезотелиомы, саркомы, аденокарциномы тонкой кишки и детских злокачественных опухолей; и
- раковых заболеваний, необнаруживающих солидные опухоли, например лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и множественной миеломы.

127. PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс или композиция для применения согласно аспекту 126, где указанный рак выбран из группы, состоящей из меланомы, NSCLC, рака головы и шеи, RCC, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака яичника, рака поджелудочной железы и рака простаты, например выбран из группы, состоящей из меланомы, NSCLC, рака головы и шеи, RCC и рака мочевого пузыря.

128. Способ лечения PD-L1-ассоциированного расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата или комплекса по любому из аспектов 1-111 или композиции по любому из аспектов 116-117.

129. Способ согласно аспекту 128, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство выбрано из группы, состоящей из инфекционного заболевания и рака.

130. Способ согласно аспекту 129, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство представляет собой инфекционное заболевание, такое как хроническая вирусная инфекция, например выбранная из группы, состоящей из вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита B (HBV) и вируса гепатита C (HCV).

131. Способ согласно аспекту 129, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство представляет собой рак, например рак, выбранный из группы, состоящей из:

- раковых заболеваний, обнаруживающих солидные опухоли, например выбранных из группы, состоящей из рака кожи, такого как меланома и немеланомный рак кожи

(NMSC); раковых заболеваний легкого, такого как мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC); рака головы и шеи, почечно-клеточной карциномы (RCC), рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, глиомы, глиобластомы, карциномы печени, рака желчного пузыря, рака щитовидной железы, рака кости, рака шейки матки, рака матки, рака вульвы, рака эндометрия, рака яичка, рака почки, карциномы пищевода, раковых заболеваний мозга/ЦНС, нейрональных раковых заболеваний, мезотелиомы, саркомы, аденокарциномы тонкой кишки и детских злокачественных опухолей; и

- раковых заболеваний, необнаруживающих солидные опухоли, например лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и множественной миеломы.

132. Способ согласно аспекту 131, где указанный рак выбран из группы, состоящей из меланомы, NSCLC, рака головы и шеи, RCC, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака яичника, рака поджелудочной железы и рака простаты, например выбран из группы, состоящей из меланомы, NSCLC, рака головы и шеи, RCC и рака мочевого пузыря.

133. Способ по любому из аспектов 131-132, включающий стадии:

а) приведение субъекта в контакт с PD-L1-связывающим полипептидом, слитым белком, конъюгатом или комплексом по любому из аспектов 109-111, содержащим метку предварительного нацеливания, или с композицией, содержащей такой PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс, и

б) приведение субъекта в контакт с комплементарным предварительно нацеленным фрагментом, содержащим радионуклид.

134. Способ обнаружения PD-L1, включающий предоставление образца, предположительно содержащего PD-L1, приведение указанного образца в контакт с PD-L1-связывающим полипептидом, слитым белок, конъюгатом или комплексом по любому из аспектов 1-111 или с композицией по любому из аспектов 116-117, и обнаружение связывания PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или композиции, указывающее на присутствие PD-L1 в образце.

135. Способ обнаружения присутствия PD-L1 у субъекта, включающий стадии:

а) приведение субъекта или образца, выделенного из субъекта, в контакт с PD-L1-связывающим полипептидом, слитым белком, конъюгатом или комплексом по любому из аспектов 1-111 или с композицией по любому из аспектов 116-117, и

б) получение значения, соответствующего количеству PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата или композиции, который связался у указанного субъекта или с указанным образцом.

136. Способ согласно аспекту 135, в котором указанный PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс по любому из аспектов 109-111 или указанная композиция содержит такой PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат или комплекс, и стадия (а) дополнительно включает приведение субъекта в контакт с комплементарным предварительно нацеленным фрагментом, меченным обнаруживаемой меткой, такой как радионуклидная метка.

137. Способ согласно аспекту 135 или 136, дополнительно содержащий стадию сравнения указанного значения с эталоном.

138. Способ по любому из аспектов 134-137, где указанный субъект представляет собой млекопитающее, например человека.

139. Способ по любому из аспектов 134-138, где способ выполняют in vivo.

140. Способ согласно аспекту 139, который является способом медицинской визуализации, в котором

- стадия (а) включает системное введение указанного PD-L1-связывающего полипептида, слитого белка, конъюгата, комплекса или композиции млекопитающему;

- указанный PD-L1-связывающий полипептид, слитый белок, конъюгат, комплекс, композиция или предварительно нацеленный фрагмент содержит радионуклидную метку, подходящую для медицинской визуализации; и

- стадия (б) включает получение одного или нескольких изображений по меньшей мере части организма субъекта с использованием медицинского инструмента для визуализации, где указанное(ые) изображение(я) указывает(ют) на присутствие радионуклида в организме.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> AFFIBODY AB

<120> NEW POLYPEPTIDE

<130> 21084269

<150> EP15192364.6

<151> 2015-10-30

<150> EP16157154.2

<151> 2016-02-24

<160> 836

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 1

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1               5                  10                  15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
            20                  25                  30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
        35                  40                  45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
    50                  55
```

<210> 2

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 2

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1               5                  10                  15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
            20                  25                  30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
```

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 3
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 3
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 4
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 4
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 5
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 5
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 6
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 6
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 7
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 7
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 8
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 8
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 9
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 9
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 10
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 10
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 11
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 11
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 12
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 12
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 13
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 13
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 14
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 14
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 15
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 15
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 16
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 16

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 17
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 17

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 18
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 18

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 19
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 19
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 20
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 20
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 21
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 21
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 22
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 22
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 23
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 23
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 24
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 24
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ser Tyr Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 25
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 25
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 26
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 26
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 27
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 27
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 28
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 28
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 29
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 29
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 30
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 30
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 31
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 31
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 32
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 32

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 33
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 33

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 34
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 34

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 35
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 35
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 36
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 36
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 37
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 37
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 38
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 38
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 39
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 39
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 40
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 40
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 41
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 41
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 42
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 42
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 43
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 43
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 44
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 44
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 45
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 45
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 46
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 46
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 47
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 47
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 48
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 48

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 49
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 49

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 50
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 50

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 51
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 51
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 52
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 52
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 53
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 53
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 54
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 54
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 55
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 55
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 56
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 56
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 57
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 57

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 58
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 58

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 59
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 59

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 60
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 60
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 61
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 61
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 62
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 62
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 63
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 63
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 64
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 64

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 65
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 65

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 66
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 66

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 67
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 67
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 68
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 68
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 69
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 69
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 70
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 70
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 71
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 71
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 72
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 72
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 73
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 73

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 74
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 74

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 75
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 75

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 76
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 76
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 77
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 77
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 78
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 78
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 79
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 79
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 80
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 80

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 81
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 81

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 82
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 82

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 83
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 83
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 84
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 84
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 85
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 85
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 86
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 86
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 87
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 87
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 88
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 88
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 89
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 89
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 90
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 90
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 91
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 91
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 92
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 92
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 93
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 93
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 94
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 94
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 95
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 95
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 96
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 96

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Tyr Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 97
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 97

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 98
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 98

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Glu Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 99
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 99
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 100
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 100
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 101
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 101
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 102
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 102
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ser Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 103
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 103
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 104
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 104
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 105
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 105
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 106
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 106
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 107
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 107
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 108
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 108
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Ala His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 109
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 109
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 110
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 110
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Asp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 111
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 111
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 112
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 112

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ile Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 113
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 113

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 114
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 114

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 115
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 115
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 116
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 116
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 117
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 117
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 118
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 118
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 119
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 119
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 120
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 120
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 121
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 121
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 122
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 122
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 123
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 123
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Trp Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 124
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 124
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 125
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 125
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 126
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 126
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 127
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 127
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gln Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 128
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 128

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 129
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 129

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 130
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 130

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 131
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 131
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 132
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 132
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 133
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 133
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 134
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 134
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 135
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 135
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 136
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 136
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 137
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 137

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 138
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 138

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 139
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 139

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Leu Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 140
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 140
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 141
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 141
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asp Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 142
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 142
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 143
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 143
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 144
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 144

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 145
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 145

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 146
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 146

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Thr Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 147
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 147
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 148
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 148
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 149
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 149
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 150
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 150
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 151
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 151
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 152
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 152
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 153
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 153
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 154
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 154
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 155
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 155
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Trp Glu Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 156
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 156
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 157
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 157
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 158
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 158
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 159
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 159
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 160
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 160

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 161
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 161

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 162
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 162

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 163
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 163
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 164
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 164
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 165
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 165
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 166
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 166
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 167
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 167
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 168
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 168
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ser Leu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 169
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 169

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 170
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 170

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 171
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 171

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Thr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 172
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 172
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 173
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 173
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 174
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 174
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 175
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 175
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 176
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 176

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 177
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 177

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 178
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 178

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 179
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 179
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 180
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 180
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 181
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 181
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 182
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 182
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 183
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 183
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 184
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 184
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 185
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 185
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 186
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 186
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Lys Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 187
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 187
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 188
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 188
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 189
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 189
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 190
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 190
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 191
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 191
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Arg His Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 192
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 192

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 193
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 193

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 194
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 194

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 195
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 195
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 196
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 196
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 197
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 197
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 198
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 198
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 199
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 199
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 200
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 200
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 201
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 201

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 202
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 202

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 203
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 203

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 204
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 204
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 205
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 205
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 206
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 206
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 207
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 207
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 208
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 208

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 209
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 209

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 210
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 210

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 211
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 211
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 212
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 212
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 213
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 213
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 214
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 214
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 215
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 215
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 216
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 216
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 217
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 217

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 218
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 218

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ile Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 219
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 219

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 220
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 220
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 221
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 221
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 222
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 222
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 223
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 223
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Arg Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 224
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 224
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ala Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gln Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 225
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 225
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 226
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 226
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 227
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 227
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 228
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 228
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 229
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 229
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 230
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 230
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 231
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 231
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 232
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 232
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 233
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 233
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 234
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 234
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 235
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 235
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 236
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 236
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 237
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 237
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 238
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 238
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 239
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 239
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 240
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 240

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 241
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 241

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 242
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 242

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 243
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 243
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 244
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 244
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 245
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 245
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Trp Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 246
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 246
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 247
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 247
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 248
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 248
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 249
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 249

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 250
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 250

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 251
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 251

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Asp Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 252
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 252
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Lys Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 253
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 253
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 254
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 254
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Glu Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 255
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 255
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 256
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 256

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 257
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 257

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 258
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 258

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 259
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 259
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Phe Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 260
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 260
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 261
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 261
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 262
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 262
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 263
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 263
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 264
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 264
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 265
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 265
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 266
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 266
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 267
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 267
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 268
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 268
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 269
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 269
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Thr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Lys Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 270
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 270
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 271
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 271
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 272
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 272

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 273
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 273

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Gln Tyr Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 274
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 274

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 275
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 275
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 276
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 276
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 277
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 277
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 278
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 278
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Thr Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 279
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 279
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 280
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 280
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 281
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 281
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 282
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 282
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 283
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 283
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 284
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 284
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 285
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 285
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 286
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 286
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 287
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 287
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 288
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 288

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 289
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 289

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 290
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 290

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 291
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 291
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Trp Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 292
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 292
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 293
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 293
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 294
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 294
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 295
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 295
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 296
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 296
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 297
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 297
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 298
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 298
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 299
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 299
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 300
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 300
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 301
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 301
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 302
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 302
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 303
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 303
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 304
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 304

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 305
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 305

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 306
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 306

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 307
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 307
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 308
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 308
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ile Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 309
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 309
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Thr Leu Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 310
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 310
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 311
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 311
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 312
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 312
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 313
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 313
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 314
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 314
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 315
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 315
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 316
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 316
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 317
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 317
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 318
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 318
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 319
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 319
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 320
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 320

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 321
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 321

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 322
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 322

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 323
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 323
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 324
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 324
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 325
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 325
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 326
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 326
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 327
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 327
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 328
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 328
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 329
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 329

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 330
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 330

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 331
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 331

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 332
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 332
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 333
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 333
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 334
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 334
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 335
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 335
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 336
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 336

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 337
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 337

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 338
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 338

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 339
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 339
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 340
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 340
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 341
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 341
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 342
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 342
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 343
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 343
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 344
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 344
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 345
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 345
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 346
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 346
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 347
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 347
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 348
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 348
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 349
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 349
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 350
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 350
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 351
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 351
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 352
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 352

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 353
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 353

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 354
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 354

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 355
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 355
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 356
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 356
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 357
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 357
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 358
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 358
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 359
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 359
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr His Asn Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 360
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 360
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 361
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 361
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ala Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 362
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 362
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 363
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 363
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 364
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 364
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 365
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 365
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 366
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 366
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Val Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 367
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 367
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 368
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 368

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 369
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 369

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 370
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 370

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 371
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 371
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 372
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 372
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 373
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 373
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 374
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 374
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 375
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 375
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 376
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 376
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 377
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 377
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 378
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 378
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Ser Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 379
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 379
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 380
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 380
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 381
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 381
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 382
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 382
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 383
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 383
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 384
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 384

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 385
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 385

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 386
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 386

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 387
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 387
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 388
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 388
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Tyr Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 389
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 389
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 390
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 390
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 391
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 391
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 392
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 392
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 393
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 393
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 394
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 394
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 395
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 395
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 396
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 396
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 397
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 397
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 398
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 398
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 399
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 399
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 400
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 400

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 401
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 401

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 402
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 402

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 403
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 403
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 404
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 404
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 405
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 405
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 406
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 406
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 407
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 407
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 408
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 408
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Val Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 409
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 409
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Asn Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 410
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 410
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 411
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 411
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 412
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 412
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 413
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 413
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 414
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 414
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Thr Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 415
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 415
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 416
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 416

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Trp Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 417
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 417

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 418
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 418

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 419
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 419
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 420
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 420
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 421
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 421
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 422
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 422
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 423
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 423
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 424
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 424
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 425
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 425
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 426
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 426
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 427
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 427
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 428
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 428
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 429
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 429
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 430
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 430
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 431
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 431
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 432
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 432

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 433
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 433

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 434
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 434

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 435
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 435
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asp Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 436
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 436
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ser Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 437
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 437
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 438
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 438
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 439
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 439
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 440
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 440
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 441
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 441
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 442
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 442
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 443
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 443
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 444
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 444
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln Asp Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 445
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 445
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 446
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 446
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 447
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 447
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 448
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 448

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 449
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 449

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 450
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 450

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 451
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 451
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr His Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 452
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 452
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Trp Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 453
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 453
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 454
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 454
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 455
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 455
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 456
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 456
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 457
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 457

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 458
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 458

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 459
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 459

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 460
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 460
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 461
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 461
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 462
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 462
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 463
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 463
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ala Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 464
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 464

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 465
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 465

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 466
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 466

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Arg Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 467
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 467
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 468
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 468
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 469
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 469
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 470
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 470
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 471
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 471
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 472
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 472
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Thr Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 473
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 473
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 474
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 474
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 475
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 475
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 476
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 476
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 477
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 477
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 478
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 478
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 479
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 479
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 480
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 480

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 481
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 481

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 482
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 482

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 483
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 483
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 484
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 484
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 485
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 485
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Arg Lys Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 486
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 486
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 487
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 487
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 488
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 488
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 489
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 489
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 490
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 490
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 491
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 491
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 492
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 492
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 493
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 493
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Trp Gly Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 494
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 494
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 495
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 495
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 496
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 496

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 497
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 497

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 498
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 498

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 499
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 499
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 500
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 500
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 501
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 501
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 502
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 502
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 503
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 503
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 504
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 504
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 505
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 505

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 506
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 506

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 507
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 507

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 508
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 508
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 509
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 509
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 510
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 510
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 511
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 511
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 512
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 512

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 513
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 513

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 514
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 514

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 515
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 515
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 516
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 516
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu His Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 517
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 517
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 518
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 518
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 519
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 519
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 520
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 520
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 521
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 521

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 522
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 522

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 523
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 523

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 524
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 524
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 525
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 525
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Gly Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 526
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 526
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 527
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 527
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 528
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 528

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 529
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 529

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 530
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 530

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 531
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 531
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 532
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 532
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 533
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 533
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 534
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 534
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 535
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 535
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 536
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 536
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 537
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 537
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 538
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 538
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 539
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 539
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 540
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 540
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 541
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 541
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 542
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 542
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 543
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 543
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 544
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 544

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 545
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 545

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 546
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 546

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 547
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 547
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 548
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 548
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 549
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 549
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 550
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 550
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 551
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 551
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 552
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 552
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 553
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 553
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 554
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 554
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 555
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 555
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 556
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 556
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 557
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 557
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 558
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 558
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 559
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 559
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 560
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 560

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 561
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 561

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 562
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 562

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 563
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 563
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 564
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 564
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 565
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 565
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 566
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 566
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 567
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 567
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 568
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 568
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 569
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 569

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 570
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 570

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 571
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 571

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 572
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 572
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 573
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 573
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Thr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 574
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 574
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 575
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 575
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 576
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 576

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 577
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 577

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 578
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 578

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 579
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 579
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 580
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 580
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 581
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 581
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 582
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 582
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 583
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 583
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 584
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 584
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 585
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 585
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 586
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 586
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 587
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 587
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 588
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 588
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 589
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 589
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 590
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 590
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 591
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 591
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 592
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 592

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 593
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 593

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 594
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 594

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 595
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 595
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 596
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 596
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asn Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 597
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 597
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 598
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 598
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 599
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 599
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 600
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 600
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 601
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 601
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 602
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 602
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 603
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 603
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 604
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 604
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 605
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 605
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 606
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 606
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 607
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 607
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 608
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 608

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 609
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 609

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 610
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 610

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 611
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 611
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 612
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 612
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 613
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 613
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 614
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 614
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 615
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 615
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 616
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 616
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Thr Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 617
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 617

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala His Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 618
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 618

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ala Thr Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 619
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 619

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 620
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 620
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 621
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 621
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 622
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 622
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 623
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 623
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 624
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 624

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 625
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 625

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 626
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 626

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 627
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 627
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 628
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 628
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 629
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 629
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 630
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 630
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 631
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 631
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 632
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 632
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ala Thr Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 633
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 633
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 634
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 634
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 635
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 635
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 636
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 636
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 637
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 637
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 638
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 638
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 639
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 639
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 640
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 640

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 641
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 641

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 642
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 642

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Arg Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 643
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 643
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 644
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 644
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 645
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 645
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 646
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 646
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 647
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 647
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 648
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 648
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 649
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 649
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 650
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 650
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 651
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 651
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 652
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 652
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 653
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 653
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 654
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 654
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 655
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 655
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 656
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 656

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 657
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 657

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 658
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 658

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 659
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 659
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 660
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 660
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 661
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 661
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 662
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 662
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 663
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 663
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 664
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 664
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 665
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 665
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Arg Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 666
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 666
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 667
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 667
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 668
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 668
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 669
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 669
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 670
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 670
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 671
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 671
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 672
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 672
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 673
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 673
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 674
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 674
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 675
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 675
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 676
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 676
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 677
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 677
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 678
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 678
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 679
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 679
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 680
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 680
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Arg Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 681
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 681
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 682
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 682
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 683
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 683
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 684
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 684
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 685
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 685
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 686
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 686
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 687
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 687
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 688
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 688

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 689
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 689

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 690
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 690

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 691
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 691
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 692
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 692
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 693
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 693
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 694
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 694
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 695
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 695
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 696
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 696
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 697
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 697

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 698
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 698

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 699
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 699

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 700
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 700
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 701
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 701
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 702
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 702
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 703
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 703
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 704
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 704

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 705
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 705

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 706
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 706

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 707
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 707
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 708
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 708
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 709
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 709
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 710
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 710
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 711
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 711
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 712
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 712
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 713
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 713

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 714
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 714

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 715
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 715

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 716
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 716
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Leu Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 717
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 717
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 718
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 718
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 719
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 719
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 720
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 720

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 721
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 721

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 722
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 722

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 723
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 723
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 724
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 724
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Tyr Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 725
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 725
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 726
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 726

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1               5                   10                  15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
            20                  25                  30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
        35                  40                  45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
    50                  55
```

<210> 727
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 727

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1               5                   10                  15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
            20                  25                  30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
        35                  40                  45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
    50                  55
```

<210> 728
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 728

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1               5                   10                  15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
            20                  25                  30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
        35                  40                  45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
    50                  55
```

<210> 729
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 729
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 730
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 730
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 731
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 731
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 732
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 732
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 733
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 733
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 734
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 734
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 735
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 735
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 736
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 736

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 737
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 737

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 738
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 738

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 739
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 739
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 740
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 740
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 741
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 741
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 742
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 742

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1               5                   10                  15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
            20                  25                  30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
        35                  40                  45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
    50                  55
```

<210> 743
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 743

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Phe Glu Ile
1               5                   10                  15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
            20                  25                  30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
        35                  40                  45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
    50                  55
```

<210> 744
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 744

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1               5                   10                  15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
            20                  25                  30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
        35                  40                  45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
    50                  55
```

<210> 745
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 745
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 746
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 746
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ile Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 747
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 747
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 748
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 748
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 749
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 749
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 750
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 750
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 751
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 751
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 752
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 752

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 753
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 753

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 754
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 754

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 755
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 755
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 756
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 756
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 757
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 757
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 758
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 758
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 759
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 759
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 760
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 760
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 761
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 761
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 762
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 762
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 763
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 763
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 764
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 764
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Tyr Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 765
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 765
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Trp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 766
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 766
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 767
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 767
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 768
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 768

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 769
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 769

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 770
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 770

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 771
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 771
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 772
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 772
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 773
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 773
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 774
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 774
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Met Gln Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 775
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 775
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Thr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gly Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 776
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 776
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 777
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 777

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 778
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 778

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 779
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 779

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 780
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 780
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Arg Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 781
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 781
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 782
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 782
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 783
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 783
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 784
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 784

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 785
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 785

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15
Leu Val Leu Pro Asn Leu Thr Arg Lys Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 786
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 786

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 787
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 787
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ala Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 788
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 788
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Met Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 789
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 789
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15
Leu Leu Leu Pro Asn Leu Thr Arg Met Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 790
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 790
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 791
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 791
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Thr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Val Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 792
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 792
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Leu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 793
<211> 58
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 793
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gly Gln Met Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 794
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 794
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Thr Gln Trp Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 795
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 795
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Arg His Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 796
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 796
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Val Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 797
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 797
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Ile Ala Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 798
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 798
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gly Leu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 799
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 799
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Val Lys Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 800
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 800

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 801
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 801

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Thr Arg Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 802
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 802

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 803
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 803
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Gly Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 804
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 804
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Met Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gly Leu Pro Asn Leu Thr Ser His Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 805
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 805
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gly Leu Pro Asn Leu Thr Ala His Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 806
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 806
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Phe Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 807
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 807
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Thr Asp Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 808
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 808
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gly Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 809
<211> 61
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 809
Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60
<210> 810
<211> 61
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 810
Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60
<210> 811
<211> 61
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 811
Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60
<210> 812
<211> 61
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид

<400> 812
Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60
<210> 813
<211> 61
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 813
Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60
<210> 814
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Сконструированный PD-L1-связывающий полипептид
<400> 814
Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15
Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30
Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55
<210> 815
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Тяжелая цепь антитела Lam
<400> 815
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 816
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Легкая цепь антитела Lam
<400> 816

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 Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val 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 Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 817
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Тяжелая цепь антитела Ipi
<400> 817

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn 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 Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
        355                 360                 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
    370                 375                 380
```

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 818
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Легкая цепь антитела Ipi
<400> 818

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 819
<211> 147
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> Библиотечный олигонуклеотид
<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(47)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<220>
<221> misc_feature
<222> (54)..(56)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<220>
<221> misc_feature
<222> (66)..(68)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(89)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(95)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<220>
<221> misc_feature
<222> (117)..(119)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<400> 819
aaataaatct cgaggtagat gccaaatacg ccaaagaacg taacnnngcg gctnnngaga 60
tcctgnnnct gcctaacctc accnnnnnnc aannntgggc cttcatctgg aaattannng 120
atgacccaag ccagagctca ttattta 147
<210> 820
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 820
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 821
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 821
Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5
<210> 822

<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 822
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5
<210> 823
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 823
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15
<210> 824
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 824
Gly Gly Ser Gly Gly His Met Gly Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 825
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 825
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 826
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 826
Gly Gly Ser Gly Gly
1 5
<210> 827
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Линкер
<400> 827
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 828
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 828
Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
1 5 10 15
Gly Gly
<210> 829
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 829
Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Ala
1 5
<210> 830
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 830
Gly Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 831
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 831
Gly Gly Ser Ser Gly
1 5
<210> 832
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер

<400> 832
Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10
<210> 833
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 833
Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10
<210> 834
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 834
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10
<210> 835
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 835
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 836
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Линкер
<400> 836
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10

(57) Формула изобретения

1. PD-L1-Связывающий полипептид, содержащий PD-L1-связывающий мотив *BM*, где мотив состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из:

1) ERNX_4AAX_7EIL X_{11}LPNL$X_{16}X_{17}X_{18}$QX_{20} WAFIWX_{26}LX_{28}D, где независимо друг от друга

X_4 выбран из A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_7 выбран из A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W и Y;

X_{11} выбран из A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W и Y;

X_{16} выбран из N и T;

X_{17} выбран из A, H, K, N, Q, R и S;

X_{18} выбран из A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y;

X_{20} выбран из H, I, K, L, N, Q, R, T, V и Y;

X_{26} выбран из K и S; и

X_{28} выбран из A, D и E; и

2) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 96% идентичность последовательности, определенной в (1), и

где указанный PD-L1-связывающий мотив образует часть белкового домена в виде трехспирального комплекса.

2. PD-L1-Связывающий полипептид по п. 1, где последовательность (1) соответствует последовательности от положения 8 до положения 36 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-808, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-24, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5 и 21, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1 и 2.

3. PD-L1-Связывающий полипептид по любому из пп. 1-2, который содержит связывающий модуль *BMod*, аминокислотная последовательность которого выбрана из:

3) K-*[BM]*-DPSQSX$_a$X$_b$LLX$_c$ EAKKLX$_d$X$_e$X$_f$Q;

где

[BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из пп. 1-2;

X_a выбран из A и S;

X_b выбран из N и E;

X_c выбран из A, S и C;

X_d выбран из E, N и S;

X_e выбран из D, E и S; и

X_f выбран из A и S; и

4) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 93% идентичности последовательности, определенной в (3), где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из пп. 1-2.

4. PD-L1-Связывающий полипептид по любому из пп. 1-3, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

17) VDAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где *[BM]* представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из пп. 1-2; и

18) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89% идентичности последовательности, определенной в (17), где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из пп. 1-2.

5. PD-L1-Связывающий полипептид по любому из пп. 1-3, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из:

21) AEAKYAK-*[BM]*-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

где *[BM]* представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из пп. 1-2; и

22) аминокислотной последовательности, которая имеет по меньшей мере 89%

идентичности последовательности, определенной в (21), где [BM] представляет собой PD-L1-связывающий мотив, как определено в любом из пп. 1-2.

6. PD-L1-Связывающий полипептид по п. 4 или 5, где последовательность (17) или (21) соответствует последовательности от положения 1 до положения 58 в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-814, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-93 и 811-813, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1-24 и 811-813, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, 21, 811 и 812, такой как группа, состоящая из SEQ ID NO: 1 и 2 или SEQ ID NO:811 и 812.

7. PD-L1-Связывающий полипептид по любому из пп. 1-6, который способен блокировать PD-L1-зависимую передачу сигнала.

8. PD-L1-Связывающий полипептид по п. 7, концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) блокирования которого составляет не более 5×10^{-8} М, например не более 1×10^{-8} М, например не более 5×10^{-9} М, например не более $3{,}5\times10^{-9}$ М, например не более 1×10^{-9} М, например не более 5×10^{-10} М, например не более 1×10^{-10} М.

9. PD-L1-Связывающий полипептид по любому из пп. 1-8, который способен блокировать взаимодействие PD-L1 с PD-1.

10. PD-L1-Связывающий полипептид по любому из пп. 1-9, который способен связываться с PD-L1 так, что значение KD взаимодействия составляет не более 2×10^{-8} М, например не более 1×10^{-8} М, например не более 1×10^{-9} М, например не более 5×10^{-10} М, например не более 3×10^{-10} М.

11. PD-L1-Связывающий полипептид по любому из пп. 1-10 для лечения, диагноза или прогнозирования PD-L1-ассоциированного расстройства, при котором детектирование, нацеливание и/или модулирование пути PD-1/PD-L1 ассоциировано с полезными эффектами.

12. PD-L1-Связывающий полипептид по п. 11, где указанный полипептид модулирует функцию PD-L1 *in vivo*.

13. PD-L1-Связывающий полипептид по любому из пп. 11-12, где указанное PDL1-ассоциированное расстройство выбрано из группы, состоящей из инфекционных заболеваний и раковых заболеваний.

14. Слитый белок, обладающий аффинностью связывания к PD-L1, содержащий

- первый фрагмент, состоящий из PD-L1-связывающего полипептида по любому из пп. 1-10; и
- второй фрагмент, состоящий из полипептида, имеющего нужную биологическую активность.

15. Слитый белок по п. 14 для лечения, диагноза или прогнозирования PD-L1-ассоциированного расстройства, при котором детектирование, нацеливание и/или модулирование пути PD-1/PD-L1 ассоциировано с полезными эффектами.

16. Слитый белок по п. 15, где указанный слитый белок модулирует функцию PD-L1 *in vivo*.

17. Слитый белок по любому из пп. 15-16, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство выбрано из группы, состоящей из инфекционных заболеваний и раковых заболеваний.

18. Конъюгат, обладающий аффинностью связывания к PD-L1, содержащий

- первый фрагмент, состоящий из PD-L1-связывающего полипептида по любому из пп. 1-10; и
- второй фрагмент, состоящий из полипептида, имеющего нужную биологическую

активность.

19. Конъюгат по п. 18 для лечения, диагноза или прогнозирования PD-L1-ассоциированного расстройства, при котором детектирование, нацеливание и/или модулирование пути PD-1/PD-L1 ассоциировано с полезными эффектами.

20. Конъюгат по п. 19, где указанный конъюгат модулирует функцию PD-L1 *in vivo*.

21. Конъюгат по любому из пп. 19-20, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство выбрано из группы, состоящей из инфекционных заболеваний и раковых заболеваний.

22. Комплекс, обладающий аффинностью связывания к PD-L1, содержащий по меньшей мере один PD-L1-связывающий полипептид по любому из пп. 1-10 и по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, обладающие аффинностью связывания к антигену, ассоциированному с инфекционным заболеванием или раковым заболеванием.

23. Комплекс, обладающий аффинностью связывания к PD-L1, содержащий слитый белок по п. 14 и по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, обладающие аффинностью связывания к антигену, ассоциированному с инфекционным заболеванием или раковым заболеванием.

24. Комплекс, обладающий аффинностью связывания к PD-L1, содержащий конъюгат по п. 18 и по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, обладающие аффинностью связывания к антигену, ассоциированному с инфекционным заболеванием или раковым заболеванием.

25. Комплекс по любому из пп. 22-24 для лечения, диагноза или прогнозирования PD-L1-ассоциированного расстройства, при котором детектирование, нацеливание и/или модулирование пути PD-1/PD-L1 ассоциировано с полезными эффектами.

26. Комплекс по п. 25, где указанный комплекс модулирует функцию PD-L1 *in vivo*.

27. Комплекс по любому из пп. 25-26, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство выбрано из группы, состоящей из инфекционных заболеваний и раковых заболеваний.

28. Полинуклеотид, кодирующий полипептид по любому из пп. 1-10.

29. Полинуклеотид, кодирующий слитый белок по п. 14.

30. Полинуклеотид, кодирующий комплекс по п. 22, где указанный по меньшей мере один PD-L1-связывающий полипептид и указанное по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент генетически слиты.

31. Полинуклеотид, кодирующий комплекс по п. 23, где указанный слитый белок и указанное по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент генетически слиты.

32. Композиция, обладающая аффинностью связывания к PD-L1, содержащая эффективное количество PD-L1-связывающего полипептида по любому из пп. 1-10, слитого белка по п. 14, конъюгата по п. 18 или комплекса по любому из пп. 22-24 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

33. Композиция по п. 32 для лечения, диагноза или прогнозирования PD-L1-ассоциированного расстройства, при котором детектирование, нацеливание и/или модулирование пути PD-1/PD-L1 ассоциировано с полезными эффектами.

34. Композиция по п. 33, где указанная композиция модулирует функцию PD-L1 *in vivo*.

35. Композиция по любому из пп. 33-34, где указанное PD-L1-ассоциированное расстройство выбрано из группы, состоящей из инфекционных заболеваний и раковых заболеваний.

1

1 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	Последовательность	SEQ ID NO:
Z18064	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	1
Z17964	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	2
Z17911	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	3
Z18048	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	4
Z17825	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	5
Z18074	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	6
Z17756	VDAKYAKERNAAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	7
Z17746	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	8
Z18022	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	9
Z18070	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	10
Z17748	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	11
Z18066	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	12
Z17978	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	13
Z18052	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	14
Z18353	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	15
Z18129	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	16
Z18090	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	17
Z18149	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	18
Z17972	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	19
Z18039	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	20
Z18233	VDAKYAKERNTAAQEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	21
Z18054	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTQAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	22
Z18101	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTNLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	23
Z18418	VDAKYAKERNGAAYEILHLPNLTSYQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	24
Z17758	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	25
Z17772	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	26
Z17843	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	27
Z17928	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTQKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	28
Z17950	VDAKYAKERNAAAQEILYLPNLTSQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	29

2

2 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z17968	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	30
Z17975	VDAKYAKERNHAAYEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	31
Z17990	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	32
Z17995	VDAKYAKERNTAAQEILYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	33
Z17997	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	34
Z17999	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	35
Z18000	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	36
Z18005	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQVQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	37
Z18008	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	38
Z18021	VDAKYAKERNFAAYEILYLPNLTSQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	39
Z18027	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTSAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	40
Z18036	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	41
Z18037	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	42
Z18038	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	43
Z18060	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTKQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	44
Z18065	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	45
Z18069	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTASQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	46
Z18078	VDAKYAKERNTAAQEILYLPNLTSGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	47
Z18092	VDAKYAKERNTAAYEILWLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	48
Z18095	VDAKYAKERNAAAFEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	49
Z18096	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	50
Z18099	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTQKQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	51
Z18104	VDAKYAKERNFAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	52
Z18106	VDAKYAKERNAAAAFEILYLPNLTSAQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	53
Z18108	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTKQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	54
Z18110	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQQQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	55
Z18111	VDAKYAKERNHAAYEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	56
Z18115	VDAKYAKERNFAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	57
Z18116	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	58

3

3 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18117	VDAKYAKERNKAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	59
Z18118	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTAGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	60
Z18119	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTNSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	61
Z18124	VDAKYAKERNDAAYEILQLPNLTNQQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	62
Z18128	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTNQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	63
Z18130	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	64
Z18131	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTAAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	65
Z18133	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	66
Z18135	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTKSQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	67
Z18137	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTSQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	68
Z18138	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTQNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	69
Z18140	VDAKYAKERNIAAQEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	70
Z18143	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	71
Z18144	VDAKYAKERNHAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	72
Z18148	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	73
Z18150	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	74
Z18152	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTQNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	75
Z18153	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	76
Z18156	VDAKYAKERNFAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	77
Z18158	VDAKYAKERNRAAYEILYLPNLTHSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	78
Z18164	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	79
Z18167	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	80
Z18172	VDAKYAKERNSAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	81
Z18174	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTQRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	82
Z18176	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTASQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	83
Z18179	VDAKYAKERNLAAQEILYLPNLTQKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	84
Z18185	VDAKYAKERNEAAQEILYLPNLTQKQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	85
Z18220	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTSKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	86
Z18228	VDAKYAKERNKAAQEILYLPNLTQNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	87

4

4 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18240	VDAKYAKERNCAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	88
Z18243	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTQLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	89
Z18252	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	90
Z18268	VDAKYAKERNAAAAFEILWLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	91
Z18374	VDAKYAKERNEAAFEILHLPNLTKAQHWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	92
Z18377	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTQTQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	93
Z17721	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTSAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	94
Z17723	VDAKYAKERNTAAHEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	95
Z17725	VDAKYAKERNTAAYEILKLPNLTKYQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	96
Z17726	VDAKYAKERNDAAYEILQLPNLTQSQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	97
Z17727	VDAKYAKERNIAAYEILKLPNLTENQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	98
Z17728	VDAKYAKERNIAASEILKLPNLTKEQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	99
Z17729	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTQYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	100
Z17730	VDAKYAKERNDAAEEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	101
Z17731	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTWSQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	102
Z17732	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTASQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	103
Z17733	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	104
Z17734	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	105
Z17735	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTDAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	106
Z17736	VDAKYAKERNTAASEILYLPNLTSQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	107
Z17738	VDAKYAKERNIAAFEILWLPNLTAHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	108
Z17739	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTSEQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	109
Z17741	VDAKYAKERNHAADEILKLPNLTSDQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	110
Z17743	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	111
Z17744	VDAKYAKERNIAAEEILILPNLTQNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	112
Z17745	VDAKYAKERNEAAQEILYLPNLTQNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	113
Z17751	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTQNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	114
Z17752	VDAKYAKERNFAAQEILYLPNLTQKQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	115
Z17753	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	116

5 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z17754	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	117
Z17755	VDAKYAKERNAAAQEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	118
Z17757	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTKAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	119
Z17759	VDAKYAKERNKAAFEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	120
Z17761	VDAKYAKERNNAAQEILYLPNLTQKQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	121
Z17762	VDAKYAKERNEAAHEILTLPNLTAEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	122
Z17763	VDAKYAKERNWAAAEILYLPNLTNAQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	123
Z17764	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTQDQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	124
Z17765	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	125
Z17766	VDAKYAKERNAAAQETLYLPNLTNHQKWAFIWKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	126
Z17767	VDAKYAKERNRAAHEILYLPNLTHQCQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	127
Z17768	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	128
Z17769	VDAKYAKERNHAAFEILYLPNLTNEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	129
Z17770	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTSQQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	130
Z17771	VDAKYAKERNTAAYEILQLPNLTKSQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	131
Z17773	VDAKYAKERNHAAAEILSLPNLTKKQNWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	132
Z17774	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTHAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	133
Z17776	VDAKYAKERNIAASEILTLPNLTKSQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	134
Z17777	VDAKYAKERNKAAYEILNLPNLTQSQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	135
Z17779	VDAKYAKERNAAAQEILELPNLTWAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	136
Z17782	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTQSQIWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	137
Z17783	VDAKYAKERNYAAYEILYLPNLTEAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	138
Z17785	VDAKYAKERNNAAYEILLLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	139
Z17786	VDAKYAKERNNNAQEILYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	140
Z17787	VDAKYAKERNQAAYEILQLPNLTNDQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	141
Z17788	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	142
Z17789	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	143
Z17790	VDAKYAKERNTAAEEILKLPNLTNKQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	144
Z17791	VDAKYAKERNRAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	145

6

6 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z17792	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTTAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	146
Z17794	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTANQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	147
Z17795	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTNLQRWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	148
Z17796	VDAKYAKERNQAASEILSLPNLTKSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	149
Z17797	VDAKYAKERNHAAWEILKLPNLTKSQEWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	150
Z17798	VDAKYAKERNVAAQEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	151
Z17800	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTRAQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	152
Z17801	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTANQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	153
Z17802	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTSAQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	154
Z17803	VDAKYAKERNQAAEEILRLPNLTWEQNWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	155
Z17804	VDAKYAKERNNAAYEILQLPNLTQLQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	156
Z17805	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	157
Z17806	VDAKYAKERNFAAQEILYLPNLTKAQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	158
Z17808	VDAKYAKERNHAAQEILELPNLTNKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	159
Z17809	VDAKYAKERNIAAQEILFLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	160
Z17810	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTEKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	161
Z17811	VDAKYAKERNIAANEILKLPNLTANQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	162
Z17812	VDAKYAKERNEAAVEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	163
Z17813	VDAKYAKERNEAAQEILNLPNLTQSQEWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	164
Z17814	VDAKYAKERNIAAYEILQLPNLTQRQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	165
Z17816	VDAKYAKERNYAAYEILQLPNLTAAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	166
Z17817	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	167
Z17818	VDAKYAKERNEAAHEILQLPNLTSLQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	168
Z17819	VDAKYAKERNHAAFEILYLPNLTAAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	169
Z17820	VDAKYAKERNYAAEEILKLPNLTNGQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	170
Z17823	VDAKYAKERNNAATEILRLPNLTASQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	171
Z17824	VDAKYAKERNHAAYEILYLPNLTAEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	172
Z17826	VDAKYAKERNLAAFEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	173
Z17828	VDAKYAKERNYAAYEILYLPNLTQFQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	174

7 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z17829	VDAKYAKERNEAAQEILYLPNLTSSQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	175
Z17831	VDAKYAKERNKAAFEILNLPNLTSSQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	176
Z17832	VDAKYAKERNTAAHEILYLPNLTQSQLWAFIWKLADDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	177
Z17833	VDAKYAKERNDAAQEILYLPNLTKGQQWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	178
Z17834	VDAKYAKERNFAAHEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	179
Z17835	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTEKQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	180
Z17836	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTHEQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	181
Z17837	VDAKYAKERNIAAHEILYLPNLTNEQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	182
Z17838	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTNKQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	183
Z17839	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	184
Z17840	VDAKYAKERNKAAQEILYLPNLTQRQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	185
Z17842	VDAKYAKERNDAAQEILTLPNLTAKQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	186
Z17844	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTSDQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	187
Z17846	VDAKYAKERNKAAFEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	188
Z17847	VDAKYAKERNQAAQEILELPNLTNAQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	189
Z17851	VDAKYAKERNEAAYEILKLPNLTSQQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	190
Z17852	VDAKYAKERNEAAYEILNLPNLTRHQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	191
Z17853	VDAKYAKERNLAAYEILKLPNLTNEQNWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	192
Z17854	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQEQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	193
Z17855	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTSQQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	194
Z17856	VDAKYAKERNTAAHEILYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	195
Z17857	VDAKYAKERNHAAFEILKLPNLTNEQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	196
Z17858	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	197
Z17859	VDAKYAKERNLAAHEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	198
Z17860	VDAKYAKERNHAAYEILQLPNLTKNQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	199
Z17861	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	200
Z17862	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	201
Z17863	VDAKYAKERNDAAYEILQLPNLTNQQLWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	202
Z17866	VDAKYAKERNNAAEEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	203

8 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z17868	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTESQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	204
Z17869	VDAKYAKERNNAAVEILSLPNLTKSQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	205
Z17870	VDAKYAKERNVAAVEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	206
Z17871	VDAKYAKERNEAAVEILQLPNLTNYQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	207
Z17872	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTRFQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	208
Z17873	VDAKYAKERNFAAQEILYLPNLTNAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	209
Z17874	VDAKYAKERNSAAVEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	210
Z17875	VDAKYAKERNSAASEILYLPNLTQNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	211
Z17876	VDAKYAKERNYAAWEILQLPNLTKAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	212
Z17878	VDAKYAKERNHAAHEILYLPNLTNEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	213
Z17879	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	214
Z17880	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTSAQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	215
Z17881	VDAKYAKERNSAAQEILELPNLTNQQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	216
Z17882	VDAKYAKERNSAAHEILKLPNLTQEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	217
Z17883	VDAKYAKERNHAAQEILLLPNLTRAQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	218
Z17884	VDAKYAKERNTAAFEILYLPNLTAAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	219
Z17885	VDAKYAKERNVAAQEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	220
Z17886	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	221
Z17887	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	222
Z17888	VDAKYAKERNSAAVEILNLPNLTARQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	223
Z17889	VDAKYAKERNQAAQEIILALPNLTRQQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	224
Z17890	VDAKYAKERNSAAVEILNLPNLTKEQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	225
Z17891	VDAKYAKERNEAAVEILFLPNLTQNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	226
Z17892	VDAKYAKERNEAAEEILYLPNLTQHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	227
Z17893	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	228
Z17894	VDAKYAKERNNAAHEILYLPNLTSKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	229
Z17895	VDAKYAKERNEAAVEILYLPNLTSNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	230
Z17896	VDAKYAKERNEAAQEILELPNLTREQEWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	231
Z17897	VDAKYAKERNTAAVEILYLPNLTDAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	232

9 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z17898	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTQRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	233
Z17899	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTKIQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	234
Z17900	VDAKYAKERNKGAEEILWLPNLTNGQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	235
Z17901	VDAKYAKERNFAAYEILYLPNLTRQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	236
Z17902	VDAKYAKERNEAAFEILTLPNLTNAQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	237
Z17904	VDAKYAKERNVAAHEILYLPNLTQEQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	238
Z17905	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTAQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	239
Z17906	VDAKYAKERNAAAQEILYLPNLTQHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	240
Z17907	VDAKYAKERNSAAFEILNLPNLTKAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	241
Z17908	VDAKYAKERNHAAEEILYLPNLTNLQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	242
Z17909	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTNEQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	243
Z17910	VDAKYAKERNHAAWEILQLPNLTNEQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	244
Z17912	VDAKYAKERNNAAFEILQLPNLTWEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	245
Z17913	VDAKYAKERNRAAHEILYLPNLTSQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	246
Z17914	VDAKYAKERNQAAHEILYLPNLTANQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	247
Z17915	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	248
Z17916	VDAKYAKERNDAAYEILSLPNLTNGQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	249
Z17917	VDAKYAKERNAAAQEILELPNLTNRQYWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	250
Z17918	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTRDQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	251
Z17919	VDAKYAKERNAAAQEILTLPNLTRKQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	252
Z17920	VDAKYAKERNFAQEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	253
Z17921	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTDEQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	254
Z17922	VDAKYAKERNAAAQEILYLPNLTHAQKWAFIWKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	255
Z17923	VDAKYAKERNHAAYEILKLPNLTKEQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	256
Z17924	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNSQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	257
Z17925	VDAKYAKERNFAAHEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	258
Z17926	VDAKYAKERNKQAEEILRLPNLTQAQFWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	259
Z17927	VDAKYAKERNFAAHEILYLPNLTSQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	260
Z17929	VDAKYAKERNVAAHEILYLPNLTRSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	261

10

10 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z17930	VDAKYAKERNTAAQEILELPNLTNRQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	262
Z17931	VDAKYAKERNIAAAEILKLPNLTNSQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	263
Z17932	VDAKYAKERNQAAHEILYLPNLTSAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	264
Z17933	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTQLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	265
Z17934	VDAKYAKERNAAAAFELYLPNLTKSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	266
Z17935	VDAKYAKERNHAAFEILNLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	267
Z17936	VDAKYAKERNHAAEELYLPNLTKKQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	268
Z17937	VDAKYAKERNEAATEIINLPNLTAKQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	269
Z17938	VDAKYAKERNWAAAFELYLPNLTNDQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	270
Z17939	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTNKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	271
Z17940	VDAKYAKERNNAAQEILFLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	272
Z17941	VDAKYAKERNRAAQEILELPNLTQYQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	273
Z17942	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	274
Z17943	VDAKYAKERNLAAQEILTLPNLTKAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	275
Z17945	VDAKYAKERNTAAHEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	276
Z17946	VDAKYAKERNEAAYEILNLPNLTSSQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	277
Z17947	VDAKYAKERNEAAYEILQLPNLTTAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	278
Z17948	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTNLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	279
Z17949	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTNLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	280
Z17951	VDAKYAKERNEAAEEILYLPNLTQDQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	281
Z17952	VDAKYAKERNTAAVEILELPNLTNAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	282
Z17953	VDAKYAKERNYAAEEILYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	283
Z17954	VDAKYAKERNKAAQEILYLPNLTAKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	284
Z17955	VDAKYAKERNDAAYEILSLPNLTNQQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	285
Z17956	VDAKYAKERNDAAYEILKLPNLTNGQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	286
Z17957	VDAKYAKERNRAAHEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	287
Z17958	VDAKYAKERNQAANEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	288
Z17960	VDAKYAKERNEAAQEILKLPNLTSDQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	289
Z17961	VDAKYAKERNWAAAEEILELPNLTNGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	290

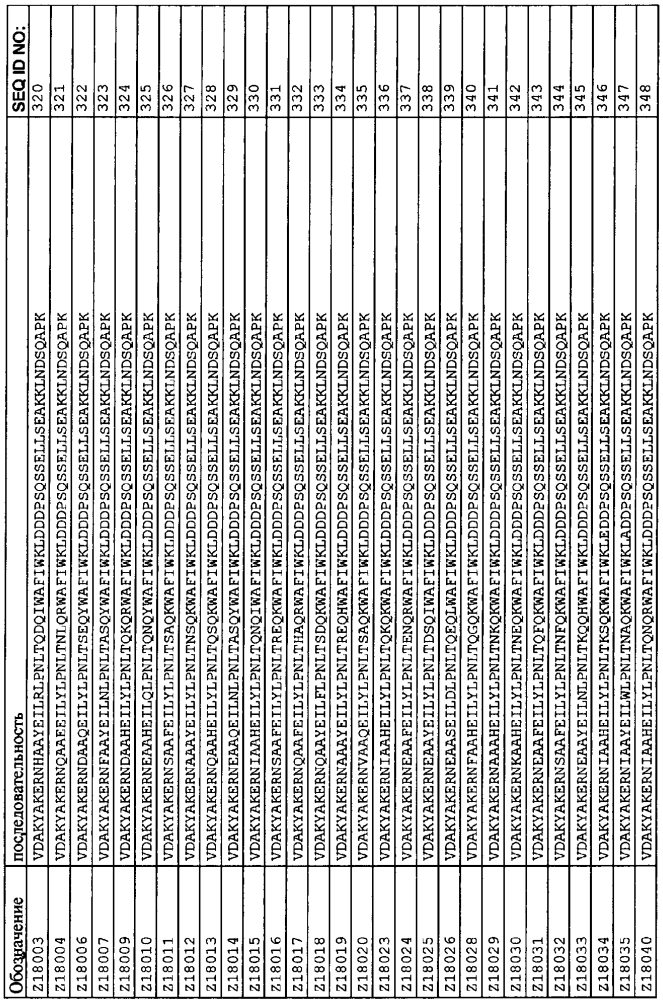
11 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z17962	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTWPQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	291
Z17963	VDAKYAKERNAAAQEILELPNLTASQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	292
Z17965	VDAKYAKERNEAAFELLRLPNLTQSQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	293
Z17966	VDAKYAKERNKAAQEILYLPNLTSKQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	294
Z17967	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTKNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	295
Z17969	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNLQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	296
Z17970	VDAKYAKERNKAAYEILQLPNLTQQQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	297
Z17971	VDAKYAKERNAAAAEELDLPNLTNAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	298
Z17973	VDAKYAKERNFAAQELYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	299
Z17974	VDAKYAKERNFAAQEILYLPNLTNNQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	300
Z17976	VDAKYAKERNAAASEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	301
Z17977	VDAKYAKERNYAAYEILKLPNLTNDQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	302
Z17979	VDAKYAKERNKAAVEILNLPNLTNEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	303
Z17980	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTKSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	304
Z17981	VDAKYAKERNIAAHEILSLPNLTKQQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	305
Z17982	VDAKYAKERNYAAYEILKLPNLTKSQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	306
Z17983	VDAKYAKERNQAAQEILYLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	307
Z17984	VDAKYAKERNQAAQEILILPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	308
Z17987	VDAKYAKERNAAAAWEILSLPNLTTLQNWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	309
Z17988	VDAKYAKERNYAAYEILYLPNLTDEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	310
Z17989	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTRRQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	311
Z17991	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTNFQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	312
Z17992	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	313
Z17993	VDAKYAKERNDAAYEILELPNLTNAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	314
Z17994	VDAKYAKERNLAAHEILYLPNLTQDQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	315
Z17996	VDAKYAKERNTAAQEILELPNLTQAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	316
Z17998	VDAKYAKERNDAAQEILELPNLTAAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	317
Z18001	VDAKYAKERNLAAHEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	318
Z18002	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	319

12

12 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1



Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18003	VDAKYAKERNHAAYEILRLPNLTQDQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	320
Z18004	VDAKYAKERNQAAEEILYLPNLTNLQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	321
Z18006	VDAKYAKERNDAAQEILYLPNLTSEQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	322
Z18007	VDAKYAKERNFAAYEILNLPNLTASQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	323
Z18009	VDAKYAKERNDAAHEILYLPNLTQKQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	324
Z18010	VDAKYAKERNEAAHEILQLPNLTQNQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	325
Z18011	VDAKYAKERNSAAFEILYLPNLTSAQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	326
Z18012	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	327
Z18013	VDAKYAKERNQAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	328
Z18014	VDAKYAKERNEAAQEILNLPNLTASQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	329
Z18015	VDAKYAKERNIAAHEILYLPNLTQNQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	330
Z18016	VDAKYAKERNSAAFEILYLPNLTREQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	331
Z18017	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTHAQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	332
Z18018	VDAKYAKERNQAAYEILFLPNLTSDQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	333
Z18019	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTREQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	334
Z18020	VDAKYAKERNVAAQEILYLPNLTSAQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	335
Z18023	VDAKYAKERNIAAHEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	336
Z18024	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTENQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	337
Z18025	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTDSQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	338
Z18026	VDAKYAKERNEAASEILDLPNLTQEQLWAFIWKLDDDFSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	339
Z18028	VDAKYAKERNFAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	340
Z18029	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	341
Z18030	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTNEQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	342
Z18031	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTQFQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	343
Z18032	VDAKYAKERNSAAFEILYLPNLTNFQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	344
Z18033	VDAKYAKERNEAAYEILNLPNLTKQQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	345
Z18034	VDAKYAKERNIAAHEILYLPNLTKSQKWAFIWKLEDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	346
Z18035	VDAKYAKERNIAAYEILWLPNLTNAQKWAFIWKLADDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	347
Z18040	VDAKYAKERNIAAHEILYLPNLTQNQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	348

Фиг. 1

13

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18041	VDAKYAKERNRAAQELILYLPNLTRQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	349
Z18042	VDAKYAKERNVAAQELILTLPNLTNEQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	350
Z18043	VDAKYAKERNVAAHELILYLPNLTASQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	351
Z18044	VDAKYAKERNKAAFELILYLPNLTASQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	352
Z18045	VDAKYAKERNDAASELILYLPNLTQGQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	353
Z18046	VDAKYAKERNAAAQELILYLPNLTRVQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	354
Z18047	VDAKYAKERNEAAQELILYLPNLTQKQIWAFIWKLADDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	355
Z18049	VDAKYAKERNQAANELILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	356
Z18050	VDAKYAKERNDAAYELILNLPNLTSSQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	357
Z18051	VDAKYAKERNEAAYELILYLPNLTSKQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	358
Z18053	VDAKYAKERNEAAYELILFLPNLTHNQQWAFIWKLADDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	359
Z18055	VDAKYAKERNDAAYELILYLPNLTNVQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	360
Z18056	VDAKYAKERNKAAFELILALPNLTKAQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	361
Z18057	VDAKYAKERNHAAFELILQLPNLTSNQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	362
Z18058	VDAKYAKERNRAAYELILYLPNLTQSQKWAFIWKLADDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	363
Z18059	VDAKYAKERNAAAQELILQLPNLTHAQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	364
Z18061	VDAKYAKERNAAAYELILYLPNLTNAQKWAFIWKLADDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	365
Z18062	VDAKYAKERNEAAQELILELPNLTNVQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	366
Z18063	VDAKYAKERNEAAQELILYLPNLTQKQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	367
Z18067	VDAKYAKERNLAAHELILYLPNLTSQQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	368
Z18068	VDAKYAKERNEAAQELILYLPNLTNAQKWAFIWKLADDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	369
Z18071	VDAKYAKERNTAAFELILYLPNLTNHQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	370
Z18072	VDAKYAKERNHAAQELILYLPNLTKKQQWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	371
Z18073	VDAKYAKERNAANNELILYLPNLTHQQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	372
Z18075	VDAKYAKERNEAAYELILYLPNLTNSQKWAFIWKLADDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	373
Z18077	VDAKYAKERNFAAQELILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	374
Z18079	VDAKYAKERNSAAQELILELPNLTNAQEWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	375
Z18080	VDAKYAKERNNAAHELILYLPNLTQSQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	376
Z18081	VDAKYAKERNQAAFELILYLPNLTSAQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	377

14 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18082	VDAKYAKERNFAAFEILNLPNLTNAQSWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	378
Z18083	VDAKYAKERNEAAQEILYLPNLTNQCKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	379
Z18087	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQSQIWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	380
Z18091	VDAKYAKERNKAAFEILYLPNLTHAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	381
Z18093	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTQGQRWAFIWKLDDDPSQSSFLLSEAKKLNDSQAPK	382
Z18094	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTKEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	383
Z18097	VDAKYAKERNYAAQEILYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	384
Z18098	VDAKYAKERNHAAYEILYLPNLTKDQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	385
Z18100	VDAKYAKERNQAAQEILELPNLTNEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	386
Z18102	VDAKYAKERNHAAYEILYLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	387
Z18103	VDAKYAKERNFAAHEILQLPNLTRYQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	388
Z18105	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	389
Z18107	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTSNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	390
Z18109	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTSNQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	391
Z18112	VDAKYAKERNEAAYEILNLPNLTKKQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	392
Z18113	VDAKYAKERNTAAQEILYLPNLTNEQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	393
Z18114	VDAKYAKERNHAAQEILYLPNLTKEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	394
Z18120	VDAKYAKERNVAAAEILKLPNLTQAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	395
Z18121	VDAKYAKERNSAAQEILELPNLTNAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	396
Z18122	VDAKYAKERNTAAEEILYLPNLTHAQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	397
Z18123	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTQKQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	398
Z18125	VDAKYAKERNEAANEILYLPNLTRAQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	399
Z18126	VDAKYAKERNLAAFEILQLPNLTKDQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	400
Z18127	VDAKYAKERNFAAHEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	401
Z18132	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTNAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	402
Z18134	VDAKYAKERNTAAHEILYLPNLTHAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	403
Z18136	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	404
Z18139	VDAKYAKERNFAAQEILYLPNLTSAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	405
Z18141	VDAKYAKERNTAAHEILWLPNLTPAQCKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	406

15

Фиг. 1

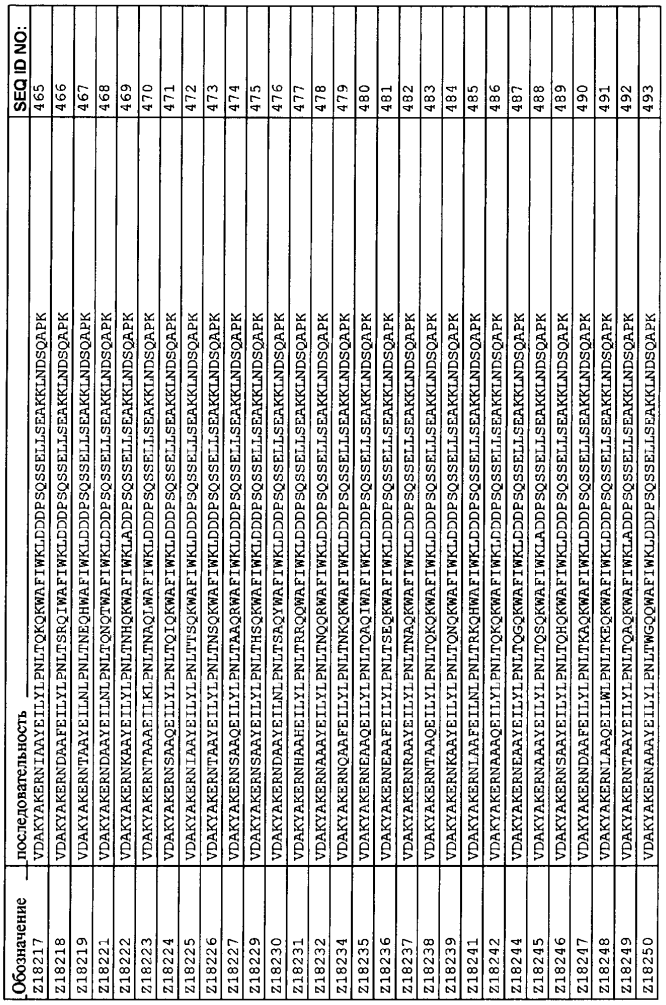
Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18142	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTQDQIWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	407
Z18145	VDAKYAKERNAAAQEILVLPNLTQSQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	408
Z18146	VDAKYAKERNSAAFEILQLPNLTRNQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	409
Z18147	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTQHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	410
Z18151	VDAKYAKERNFAANEILYLPNLTASQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	411
Z18154	VDAKYAKERNHAAYEILQLPNLTKQQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	412
Z18155	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTSAQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	413
Z18157	VDAKYAKERNAAAFEILELPNLTTDQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	414
Z18159	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTSEQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	415
Z18160	VDAKYAKERNRAAEEILKLPNLTKEQWWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	416
Z18161	VDAKYAKERNTAAYEILELPNLTKQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	417
Z18162	VDAKYAKERNIAAHELLYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	418
Z18163	VDAKYAKERNKAASEILYLPNLTKSQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	419
Z18165	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	420
Z18166	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTFQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	421
Z18168	VDAKYAKERNIAAQEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	422
Z18169	VDAKYAKERNAAAHELLYLPNLTAEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	423
Z18170	VDAKYAKERNVAASEILNLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	424
Z18171	VDAKYAKERNFAAQEILELPNLTNSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	425
Z18173	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTQNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	426
Z18175	VDAKYAKERNEAAYEILFLPNLTRAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	427
Z18177	VDAKYAKERNIAAQEILELPNLTSAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	428
Z18178	VDAKYAKERNRAAFEILNLPNLTKQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	429
Z18180	VDAKYAKERNRAAQEILYLPNLTANQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	430
Z18181	VDAKYAKERNHAAHEILYLPNLTQNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	431
Z18182	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	432
Z18183	VDAKYAKERNRAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	433
Z18184	VDAKYAKERNQAAFEILNLPNLTNEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	434
Z18186	VDAKYAKERNKAAVEILELPNLTNDQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	435

16 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18187	VDAKYAKERNSAAQEIILSLPNLTRSQVWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	436
Z18188	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	437
Z18189	VDAKYAKERNYAAYEIILQLPNLTNSQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	438
Z18190	VDAKYAKERNAAAFEILYLPNLTEEQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	439
Z18191	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTNKQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	440
Z18192	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTKAQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	441
Z18193	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTSSQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	442
Z18194	VDAKYAKERNKAAAEILKLPNLTKQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	443
Z18195	VDAKYAKERNQAAYEILQLPNLTREQDWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	444
Z18196	VDAKYAKERNTAAQEILYLPNLTRAQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	445
Z18197	VDAKYAKERNDAAQEILYLPNLTKKQQWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	446
Z18198	VDAKYAKERNAAAVEILYLPNLTSDQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	447
Z18199	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	448
Z18200	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNTQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	449
Z18201	VDAKYAKERNYAAHEILYLPNLTQNQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	450
Z18202	VDAKYAKERNEAAYEILWLPNLTHDQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	451
Z18203	VDAKYAKERNNAAQEILELPNLTWSQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	452
Z18204	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	453
Z18205	VDAKYAKERNDAAQEILDLPNLTNAQYWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	454
Z18206	VDAKYAKERNAAAQEILYLPNLTQIQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	455
Z18207	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	456
Z18208	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTASQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	457
Z18209	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQAQRWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	458
Z18210	VDAKYAKERNIAAQEIIYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	459
Z18211	VDAKYAKERNRAAQEILYLPNLTKEQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	460
Z18213	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTKSQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	461
Z18214	VDAKYAKERNAAAFEILYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	462
Z18215	VDAKYAKERNEAAYEIILALPNLTKAQHWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	463
Z18216	VDAKYAKERNTAAFEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	464

17 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1



Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18217	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTQKQWAFIWKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	465
Z18218	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTSKQIWAFIWKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	466
Z18219	VDAKYAKERNTAAYEILNLPNLTNEQHWAFIWKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	467
Z18221	VDAKYAKERNDAAYEILNLPNLTQNQTWAFIWKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	468
Z18222	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTNHQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	469
Z18223	VDAKYAKERNTAAAEILKLPNLTNAQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	470
Z18224	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTQIQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	471
Z18225	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTVTSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	472
Z18226	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	473
Z18227	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTAAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	474
Z18229	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTHSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	475
Z18230	VDAKYAKERNDAAYEILNLPNLTSAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	476
Z18231	VDAKYAKERNHAAHEILYLPNLTRQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	477
Z18232	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	478
Z18234	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	479
Z18235	VDAKYAKERNEAAQEILYLPNLTQAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	480
Z18236	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTSEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	481
Z18237	VDAKYAKERNRAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	482
Z18238	VDAKYAKERNTAAQEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	483
Z18239	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	484
Z18241	VDAKYAKERNLAAFEILNLPNLTRKQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	485
Z18242	VDAKYAKERNAAAQEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	486
Z18244	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	487
Z18245	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	488
Z18246	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTQHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	489
Z18247	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTKAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	490
Z18248	VDAKYAKERNLAAQEILWLPNLTKEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	491
Z18249	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	492
Z18250	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTWGQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	493

Фиг. 1

18 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18251	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	494
Z18253	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	495
Z18254	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTNAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	496
Z18255	VDAKYAKERNVAAHEILYLPNLTSAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	497
Z18256	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTQGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	498
Z18257	VDAKYAKERNAAAFEILYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	499
Z18258	VDAKYAKERNKAAFEILNLPNLTNEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	500
Z18259	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTAQQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	501
Z18260	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	502
Z18261	VDAKYAKERNNAAQEILELPNLTSSQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	503
Z18262	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTNFQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	504
Z18263	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTWAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	505
Z18264	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	506
Z18265	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	507
Z18266	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	508
Z18267	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTAAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	509
Z18269	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	510
Z18270	VDAKYAKERNVAAAFEILYLPNLTNEQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	511
Z18271	VDAKYAKERNSAAFEILYLPNLTNLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	512
Z18272	VDAKYAKERNEAAFEILYLPNLTSAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	513
Z18273	VDAKYAKERNLAAHEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	514
Z18274	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTSQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	515
Z18275	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTEHQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	516
Z18276	VDAKYAKERNLAAQEILYLPNLTQSQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	517
Z18277	VDAKYAKERNAAAYEILKLPNLTWAQNWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	518
Z18278	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	519
Z18279	VDAKYAKERNIAAHEILWLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	520
Z18280	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTSGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	521
Z18281	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNLQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	522

19 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18282	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	523
Z18284	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTQDQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	524
Z18285	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTDGQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	525
Z18286	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	526
Z18287	VDAKYAKERNYAAQEILYLPNLTQAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	527
Z18288	VDAKYAKERNHAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	528
Z18289	VDAKYAKERNFAAYEILWLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	529
Z18290	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTNQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	530
Z18291	VDAKYAKERNHAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	531
Z18292	VDAKYAKERNLAAHEILYLPNLTQGQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	532
Z18293	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	533
Z18294	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	534
Z18295	VDAKYAKERNHAAQEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	535
Z18296	VDAKYAKERNFAAHEILYLPNLTSKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	536
Z18297	VDAKYAKERNRAAFEILQLPNLTWAQNWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	537
Z18298	VDAKYAKERNIAAQEILYLPNLTQLQIWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	538
Z18299	VDAKYAKERNKAAFEILYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	539
Z18300	VDAKYAKERNLAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	540
Z18301	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTSEQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	541
Z18302	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTQRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	542
Z18303	VDAKYAKERNIAAQEILYLPNLTQKQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	543
Z18305	VDAKYAKERNSAAFEILNLPNLTKDQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	544
Z18306	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTQNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	545
Z18307	VDAKYAKERNDAAFEILQLPNLTKAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	546
Z18308	VDAKYAKERNSAAFEILYLPNLTQNQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	547
Z18309	VDAKYAKERNEAAFEILNLPNLTSSQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	548
Z18310	VDAKYAKERNVAAQEILYLPNLTNEQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	549
Z18311	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	550
Z18312	VDAKYAKERNAAAFEILYLPNLTQEQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	551

20

20 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18313	VDAKYAKERNVRAAHEILYLPNLTQVQKWAFTWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	552
Z18314	VDAKYAKERNVEAAQEILDLPNLTREQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	553
Z18315	VDAKYAKERNVHAAQEILYLPNLTRQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	554
Z18316	VDAKYAKERNVFAAYEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	555
Z18317	VDAKYAKERNVAAAYEILYLPNLTSQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	556
Z18318	VDAKYAKERNQAAQEILTLPNLTAEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	557
Z18319	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTQKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	558
Z18320	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	559
Z18321	VDAKYAKERNQAAAEILKLPNLTKAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	560
Z18322	VDAKYAKERNNAAEEILKLPNLTQCQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	561
Z18323	VDAKYAKERNNAAQEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	562
Z18324	VDAKYAKERNVAAAHEILYLPNLTHNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	563
Z18325	VDAKYAKERNKAAEEILYLPNLTQGQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	564
Z18326	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTEAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	565
Z18327	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTQAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	566
Z18328	VDAKYAKERNSAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	567
Z18329	VDAKYAKERNTAAHEILYLPNLTNQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	568
Z18330	VDAKYAKERNVAAAFEILYLPNLTQIQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	569
Z18331	VDAKYAKERNRAAFEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	570
Z18332	VDAKYAKERNLAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	571
Z18333	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTAQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	572
Z18334	VDAKYAKERNEAATEILKLPNLTNAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	573
Z18335	VDAKYAKERNLAAHEILYLPNLTNVQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	574
Z18336	VDAKYAKERNQAAQEILYLPNLTNHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	575
Z18337	VDAKYAKERNDAAQEILYLPNLTNHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	576
Z18338	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNQQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	577
Z18339	VDAKYAKERNTAAHEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	578
Z18340	VDAKYAKERNHAAQEILYLPNLTQKQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	579
Z18341	VDAKYAKERNVAAHEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	580

21 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	Последовательность	SEQ ID NO:
Z18342	VDAKYAKERNHAAYEILNLPNLTQDQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	581
Z18343	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTSSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	582
Z18344	VDAKYAKERNNAAYEILNLPNLTKAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	583
Z18345	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNEQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	584
Z18346	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQQQKWAFIWKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	585
Z18347	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTSHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	586
Z18348	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	587
Z18349	VDAKYAKERNIAAHEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	588
Z18350	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTKQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	589
Z18351	VDAKYAKERNNAAFEILYLPNLTQKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	590
Z18352	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	591
Z18354	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQEQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	592
Z18355	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTNAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	593
Z18357	VDAKYAKERNFAAYEILYLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	594
Z18358	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	595
Z18359	VDAKYAKERNSAAYEILNLPNLTKNQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	596
Z18360	VDAKYAKERNDAAFEILNLPNLTQSQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	597
Z18361	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTRSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	598
Z18362	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTQTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	599
Z18363	VDAKYAKERNDAAHEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	600
Z18364	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTSQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	601
Z18365	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTQNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	602
Z18366	VDAKYAKERNHAAYEILKLPNLTREQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	603
Z18367	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	604
Z18369	VDAKYAKERNKAAQEILELPNLTNEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	605
Z18370	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTSEQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	606
Z18371	VDAKYAKERNKAAYEIINLPNLTSEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	607
Z18372	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	608
Z18373	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	609

22 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18375	VDAKYAKERNDAAHEILYLPNLTNTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	610
Z18376	VDAKYAKERNDAAEELHLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	611
Z18378	VDAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNTQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	612
Z18379	VDAKYAKERNKAAYEILHLPNLTKGQHWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	613
Z18380	VDAKYAKERNAAAFEILHLPNLTQAQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	614
Z18381	VDAKYAKERNSAAEELHLPNLTSNQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	615
Z18382	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTSTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	616
Z18383	VDAKYAKERNFAAQEILHLPNLTAHQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	617
Z18384	VDAKYAKERNRAAHELKLPNLTATQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	618
Z18385	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTNTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	619
Z18386	VDAKYAKERNIAAEELHLPNLTQDQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	620
Z18387	VDAKYAKERNFAANEILWLPNLTNTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	621
Z18388	VDAKYAKERNILAAQEILHLPNLTASQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	622
Z18389	VDAKYAKERNNAAFEILHLPNLTNAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	623
Z18390	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTKTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	624
Z18391	VDAKYAKERNIAAYEILHLPNLTQDQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	625
Z18392	VDAKYAKERNVAAEELHLPNLTNQQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	626
Z18393	VDAKYAKERNIAAEELHLPNLTQAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	627
Z18394	VDAKYAKERNNAAEELHLPNLTANQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	628
Z18395	VDAKYAKERNHAAQEILHLPNLTQAQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	629
Z18396	VDAKYAKERNYAAEELHLPNLTNQQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	630
Z18397	VDAKYAKERNAAAQEILYLPNLTQTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	631
Z18398	VDAKYAKERNAAAQEILELPNLTATQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	632
Z18399	VDAKYAKERNEAAHELILYLPNLTQTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	633
Z18400	VDAKYAKERNYAAYEILHLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	634
Z18401	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTQTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	635
Z18402	VDAKYAKERNRAAFEILYLPNLTNTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	636
Z18404	VDAKYAKERNQAAVEILHLPNLTASQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	637
Z18405	VDAKYAKERNYAAVEILHLPNLTHQQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	638

23 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18406	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNTQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	639
Z18407	VDAKYAKERNDAAESILHLPNLTQEQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	640
Z18408	VDAKYAKERNDAAYEILHLPNLTKAQNWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	641
Z18411	VDAKYAKERNAAAAAEILHLPNLTRDQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	642
Z18412	VDAKYAKERNEAAEEILHLPNLTWSQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	643
Z18413	VDAKYAKERNDAAFEILHLPNLTNAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	644
Z18414	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTNTQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	645
Z18415	VDAKYAKERNKAAEEILHLPNLTSSQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	646
Z18416	VDAKYAKERNTAAQEILHLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	647
Z18417	VDAKYAKERNNAAQEILHLPNLTAEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	648
Z18419	VDAKYAKERNDAANEILHLPNLTNEQNWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	649
Z18420	VDAKYAKERNHAAHEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	650
Z18421	VDAKYAKERNQAAYEILQLPNLTKQPHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	651
Z18422	VDAKYAKERNQAAHEILYLPNLTHKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	652
Z18423	VDAKYAKERNKAAQEILYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	653
Z18424	VDAKYAKERNIAAHEILYLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	654
Z18425	VDAKYAKERNTAAHEILYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	655
Z18426	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	656
Z18427	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTQGQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	657
Z18428	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	658
Z18429	VDAKYAKERNRAAEEILYLPNLTSQQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	659
Z18430	VDAKYAKERNYAAFEILNLPNLTNQQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	660
Z18431	VDAKYAKERNSAAFEILNLPNLTNEQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	661
Z18432	VDAKYAKERNDAAYEILNLPNLTAAQNWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	662
Z18433	VDAKYAKERNAAAQEILDLPNLTQAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	663
Z18434	VDAKYAKERNNAAYEILYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	664
Z18435	VDAKYAKERNQAAFEILNLPNLTKRQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	665
Z18437	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	666
Z18438	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTSKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	667

24 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18439	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	668
Z18440	VDAKYAKERNLAAQEILYLPNLTQLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	669
Z18441	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTHSQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	670
Z18442	VDAKYAKERNQAAHEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	671
Z18443	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTQHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	672
Z18444	VDAKYAKERNTAAFEILYLPNLTQGQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	673
Z18445	VDAKYAKERNVAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	674
Z18446	VDAKYAKERNLAAQEILELPNLTNEQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	675
Z18447	VDAKYAKERNAAAQEILELPNLTNSQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	676
Z18449	VDAKYAKERNKAAFEILYLPNLTSAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	677
Z18450	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTQKQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	678
Z18451	VDAKYAKERNLAAQEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	679
Z18452	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTDRQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	680
Z18453	VDAKYAKERNQAAQEILYLPNLTNGQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	681
Z18454	VDAKYAKERNHAAQEILYLPNLTSQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	682
Z18455	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTQEQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	683
Z18456	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	684
Z18457	VDAKYAKERNYAAHEILYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	685
Z18458	VDAKYAKERNEAAQEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	686
Z18459	VDAKYAKERNAAAFEILSLPNLTKAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	687
Z18461	VDAKYAKERNTAAFEILYLPNLTQGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	688
Z18462	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTSNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	689
Z18463	VDAKYAKERNQAAFEILYLPNLTNNQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	690
Z18465	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTSQQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	691
Z18466	VDAKYAKERNVAAQEILYLPNLTKAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	692
Z18468	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTKQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	693
Z18469	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	694
Z18470	VDAKYAKERNVAAQEILYLPNLTQYQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	695
Z18471	VDAKYAKERNNAAYEILNLPNLTSAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	696

25

25 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18472	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTQKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	697
Z18473	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTSQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	698
Z18474	VDAKYAKERNTAAQEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	699
Z18475	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTNFQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	700
Z18476	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTSKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	701
Z18478	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTQSQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	702
Z18479	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	703
Z18480	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	704
Z18481	VDAKYAKERNHAAHEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	705
Z18482	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTAAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	706
Z18484	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTNNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	707
Z18485	VDAKYAKERNFAAQEILYLPNLTKGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	708
Z18486	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTQNQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	709
Z18487	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	710
Z18488	VDAKYAKERNSAAFEILYLPNLTKDQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	711
Z18489	VDAKYAKERNLAAQEILELPNLTSQQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	712
Z18490	VDAKYAKERNYAAYEILYLPNLTSKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	713
Z18491	VDAKYAKERNYAAHEILYLPNLTQNQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	714
Z18492	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTQAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	715
Z18493	VDAKYAKERNFAAHEILLLPNLTKQQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	716
Z18494	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTSAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	717
Z18495	VDAKYAKERNIAAYEILYLPNLTNLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSPAKKLNDSQAPK	718
Z18496	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTSEQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	719
Z18497	VDAKYAKERNDAAQEILELPNLTWAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	720
Z18499	VDAKYAKERNYAAHEILYLPNLTQKQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	721
Z18500	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	722
Z18501	VDAKYAKERNSAAEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	723
Z18502	VDAKYAKERNDAAFEILYLPNLTQYQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	724
Z18503	VDAKYAKERNFAAQEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	725

26 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18504	VDAKYAKERNSAAQEILYLPNLTQRQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	726
Z18505	VDAKYAKERNAAAPEILYLPNLTQGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	727
Z18506	VDAKYAKERNHAAHEILYLPNLTQAQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	728
Z18507	VDAKYAKERNAAAYEILFLPNLTHSQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	729
Z18508	VDAKYAKERNIAAQEILHLPNLTAAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	730
Z18509	VDAKYAKERNAAAPEILNLPNLTKSQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	731
Z18511	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	732
Z18512	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	733
Z18513	VDAKYAKERNKAAHEILYLPNLTNLQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	734
Z18514	VDAKYAKERNSAAEEILYLPNLTHSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	735
Z18515	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	736
Z18516	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTASQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	737
Z18517	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	738
Z18519	VDAKYAKERNEAAYEILQLPNLTSSQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	739
Z18520	VDAKYAKERNEAAYEILYLPNLTQKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	740
Z18521	VDAKYAKERNAAAHEILYLPNLTQGQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	741
Z18522	VDAKYAKERNEAAHEILYLPNLTSSQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	742
Z18523	VDAKYAKERNVAAFEILYLPNLTNGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	743
Z18524	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	744
Z18525	VDAKYAKERNKAAYEILYLPNLTNHQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	745
Z18526	VDAKYAKERNEAAQEILYLPNLTSIQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	746
Z18527	VDAKYAKERNTAAWEILQLPNLTRAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	747
Z18528	VDAKYAKERNAAAQEILYLPNLTQGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	748
Z18529	VDAKYAKERNTAAYEILYLPNLTAAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	749
Z18530	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTSKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	750
Z18531	VDAKYAKERNNAAQEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	751
Z18532	VDAKYAKERNVAAYEILYLPNLTSDQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	752
Z18533	VDAKYAKERNYAAQEILYLPNLTQTQIWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	753
Z18534	VDAKYAKERNTAAHEILQLPNLTAAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	754

27 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18535	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTANQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	755
Z18536	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTQGQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	756
Z18537	VDAKYAKERNDAAFEILSLPNLTRAQEWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	757
Z18538	VDAKYAKERNNAAQEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	758
Z18539	VDAKYAKERNHAANEILQLPNLTNEQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	759
Z18540	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	760
Z18541	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	761
Z18542	VDAKYAKERNDAAHEILYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	762
Z18543	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTAKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	763
Z18544	VDAKYAKERNFAAQEILYLPNLTSYQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	764
Z18545	VDAKYAKERNWAAYEILYLPNLTNAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	765
Z18546	VDAKYAKERNKAAYEILKLPNLTRGQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	766
Z18547	VDAKYAKERNAAAQEILELPNLTKAQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	767
Z18548	VDAKYAKERNLAAYEILYLPNLTQNQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	768
Z18549	VDAKYAKERNSAAYEILYLPNLTHAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	769
Z18550	VDAKYAKERNQAAYEILYLPNLTSAQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	770
Z18551	VDAKYAKERNQAAHEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	771
Z18552	VDAKYAKERNDAAYEILYLPNLTNHQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	772
Z18553	VDAKYAKERNFAAYEILYLPNLTNQQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	773
Z13080	VDAKYAKERNSAAEEILHLPNLTMQQLWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	774
Z13088	VDAKYAKERNNAATEILRLPNLTAGQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	775
Z13091	VDAKYAKERNNAAFEILRLPNLTNGQHWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	776
Z13112	VDAKYAKERNAAAFEILTLPNLTNEQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	777
Z13120	VDAKYAKERNNAANEILQLPNLTKGQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	778
Z13147	VDAKYAKERNHAAYEILQLPNLTHQQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	779
Z13154	VDAKYAKERNDAAYEILQLPNLTKRQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	780
Z13156	VDAKYAKERNQAAVEILQLPNLTPAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	781
Z13158	VDAKYAKERNDAAFEILQLPNLTNSQHWAFIWKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	782
Z13164	VDAKYAKERNNAAQEILQLPNLTQLQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	783

28 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

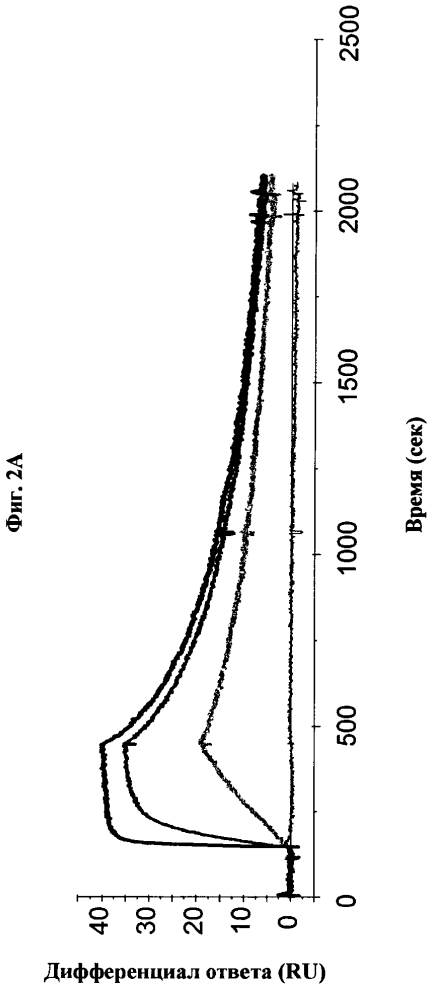
Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z13165	VDAKYAKERNYAAWEILRLPNLTASQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	784
Z13169	VDAKYAKERNRAAQEILVLPNLTRKQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	785
Z13198	VDAKYAKERNAAAYEILTLPNLTNKQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	786
Z13304	VDAKYAKERNNAASEILALPNLTQLQYWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	787
Z13104	VDAKYAKERNRAAYEILQLPNLTNQQHWAFIWKLMDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	788
Z13115	VDAKYAKERNRAASEILLLPNLTRMQHWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	789
Z13117	VDAKYAKERNLAAWEILQLPNLTNYQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	790
Z13134	VDAKYAKERNQAATEILVLPNLTHQQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	791
Z13186	VDAKYAKERNTAALEILYLPNLTKDQVWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	792
Z13190	VDAKYAKERNVAAAEEILDLPNLTAGQMWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	793
Z13210	VDAKYAKERNRAAWEILQLPNLTRTQWWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	794
Z13368	VDAKYAKERNVAAAWEILRLPNLTRHQQWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	795
Z13447	VDAKYAKERNQAAVEIVQLPNLTKGQTWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	796
Z13087	VDAKYAKERNIAAAEIIALPNLTRGQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	797
Z13105	VDAKYAKERNYAAAEILQLPNLTGLQTWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	798
Z13130	VDAKYAKERNRAAQEIVKLPNLTHQQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	799
Z13163	VDAKYAKERNVAAAHEILQLPNLTNTQRWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	800
Z13168	VDAKYAKERNVAAAHEILQLPNLTTRQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	801
Z13172	VDAKYAKERNDAAVEILRLPNLTSTQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	802
Z13195	VDAKYAKERNQAAAEILSLPNLTGEQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	803
Z13361	VDAKYAKERNMAAEEILGLPNLTSHQHWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	804
Z13364	VDAKYAKERNHAAHEILGLPNLTAHQHWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	805
Z13397	VDAKYAKERNAAAFEILRLPNLTSSQFWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	806
Z13409	VDAKYAKERNSAAHEILYLPNLTTDQQWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	807
Z13419	VDAKYAKERNVAAAGEILRLPNLTANQHWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	808
Z15168-Cys	AEAKYAKERNNAAFEIIRLPNLTNGQHWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDC	809
Z15169-Cys	AEAKYAKERNQAAVEILQLPNLTAAQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDC	810
Z18608-Cys	AEAKYAKERNKAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDC	811
Z18609-Cys	AEAKYAKERNAAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDC	812

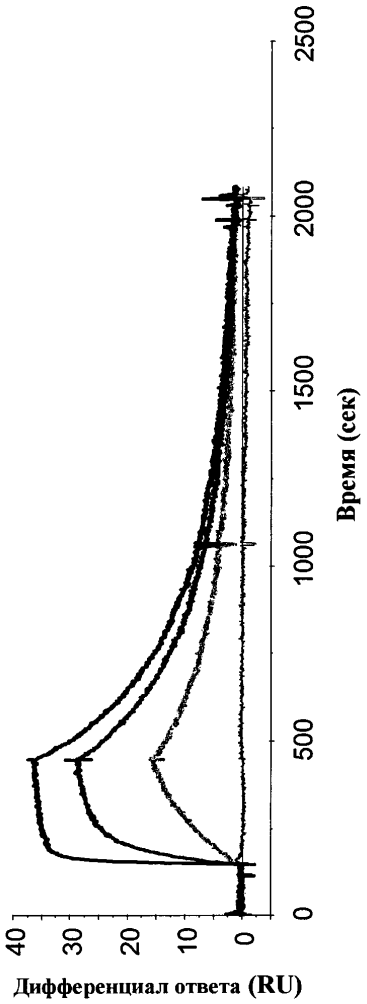
29 Новый полипептид с аффинностью к PD-L1

Фиг. 1

Обозначение	последовательность	SEQ ID NO:
Z18610-Cys	AEAKYAKENDAAYEILYLPNLTNQQKWAFIWKLADDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDC	813
Z15170	AEAKYAKENNYAAWEILRLPNLTASQYWAFIWKLDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	814
HC_{Lam}	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYIMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVT LTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	815
LC_{Lam}	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	816
HC_{Tpl}	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	817
LC_{Tpl}	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	818

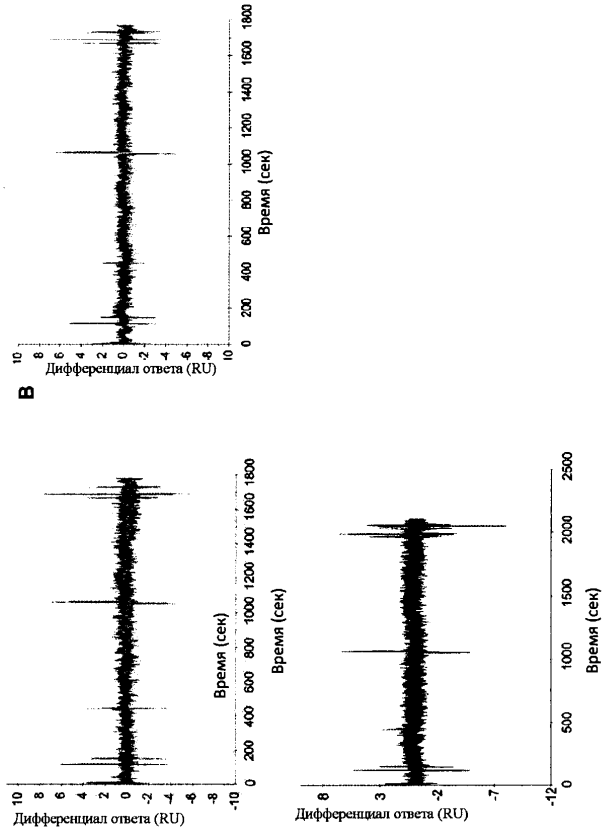

0
500
1000
1500
2000
2500
Время (сек)
0
10
20
30
40
Дифференциал ответа (RU)

Фиг. 2А

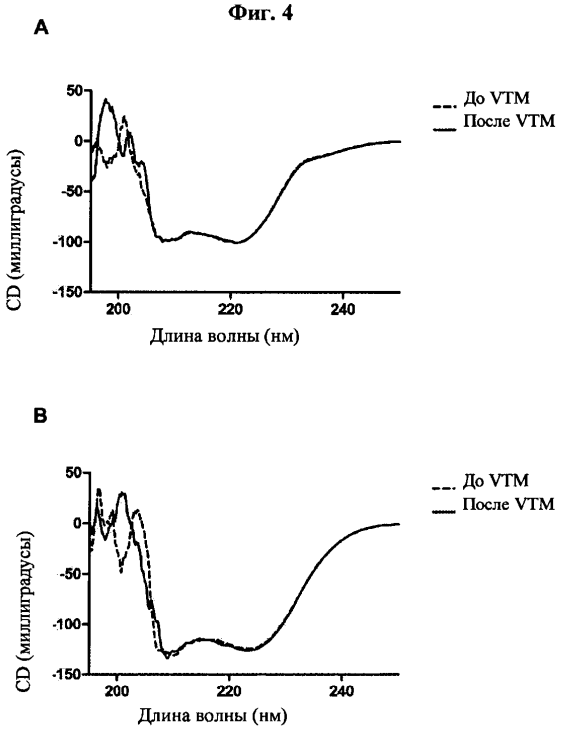

0
500
1000
1500
2000
2500
Время (сек)
40
30
20
10
0
Дифференциал ответа (RU)

Фиг. 2B

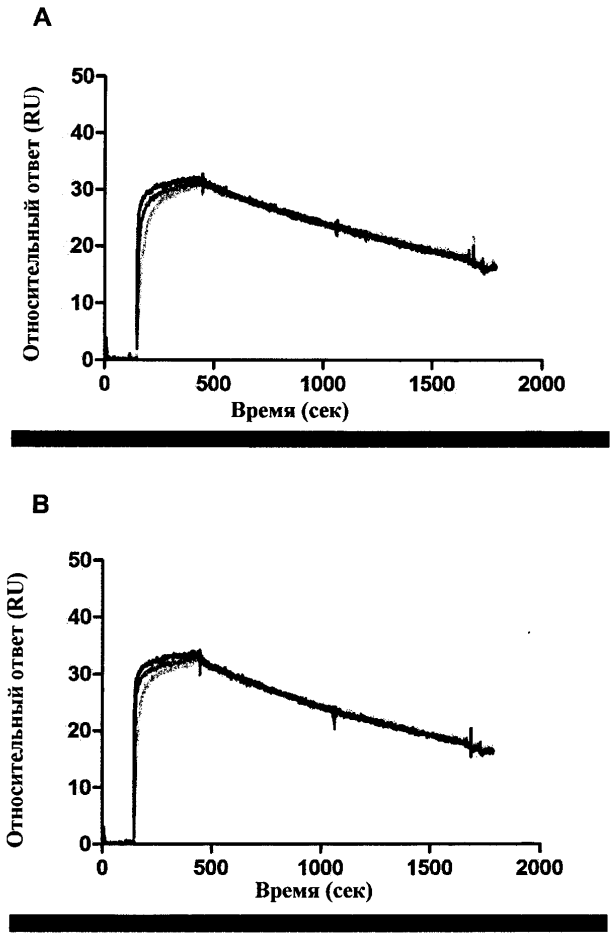
Фиг. 3


B
Дифференциал ответа (RU)
Время (сек)
Дифференциал ответа (RU)
Время (сек)
Дифференциал ответа (RU)
Время (сек)

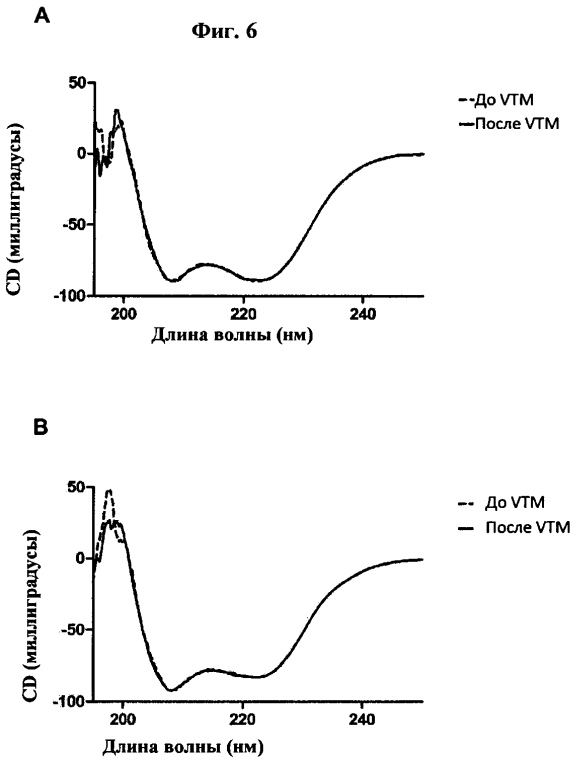
Фиг. 4


A
50
0
-50
-100
-150
200
220
240
CD (миллиградусы)
Длина волны (нм)
До VTM
После VTM
B
50
0
-50
-100
-150
200
220
240
CD (миллиградусы)
Длина волны (нм)
До VTM
После VTM

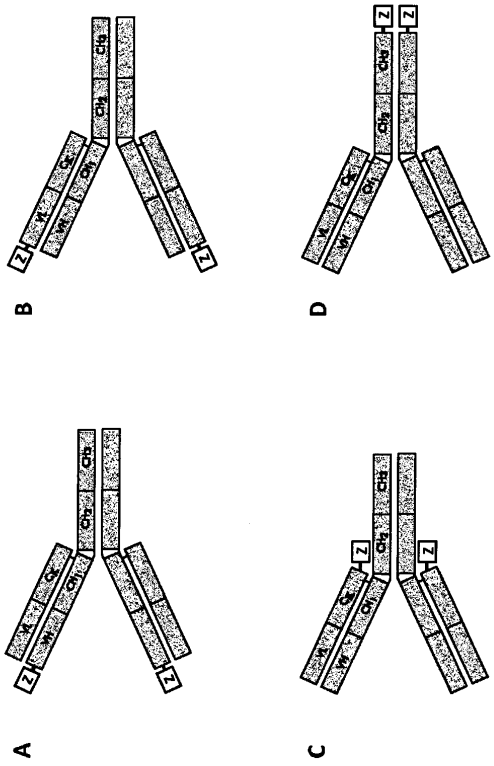
Фиг. 5


A
Относительный ответ (RU)
50
40
30
20
10
0
0
500
1000
1500
2000
Время (сек)
B
Относительный ответ (RU)
50
40
30
20
10
0
0
500
1000
1500
2000
Время (сек)

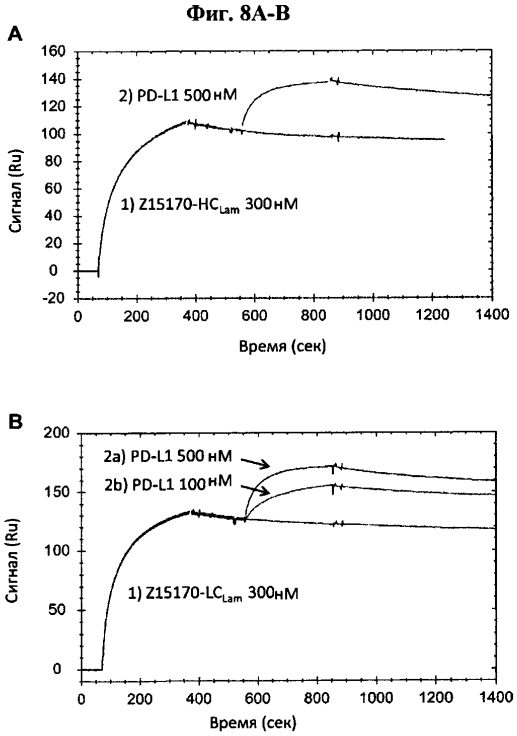
Фиг. 6


A
50
0
-50
-100
200
220
240
CD (миллиградусы)
Длина волны (нм)
До VTM
После VTM
B
50
0
-50
-100
200
220
240
CD (миллиградусы)
Длина волны (нм)
До VTM
После VTM

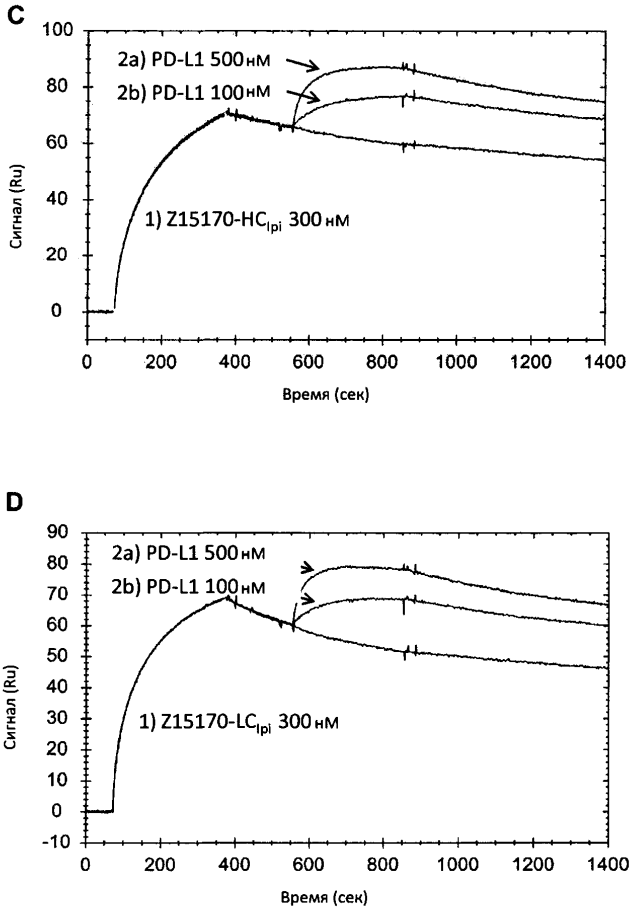
Фиг. 7



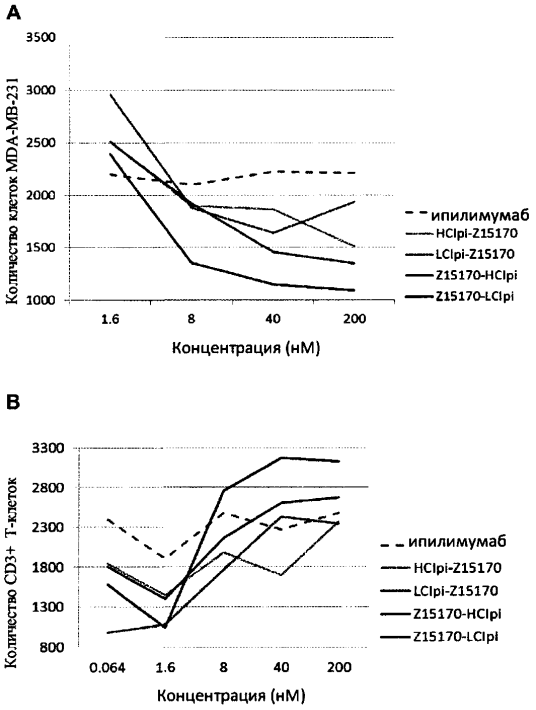
Фиг. 8A-B


A
2) PD-L1 500 нМ
1) Z15170-HC$_{Lam}$ 300 нМ
Сигнал (Ru)
Время (сек)
B
2a) PD-L1 500 нМ
2b) PD-L1 100 нМ
1) Z15170-LC$_{Lam}$ 300нМ
Сигнал (Ru)
Время (сек)

Фиг. 8C-D

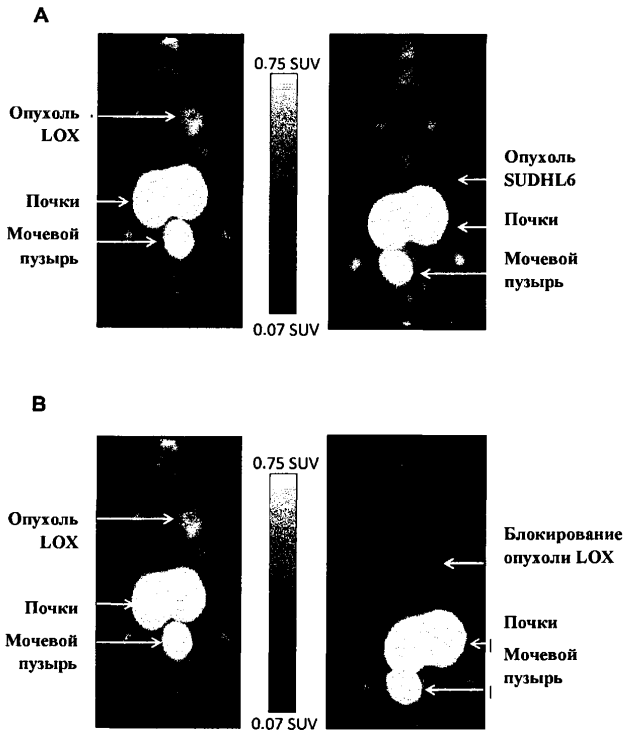

C
2a) PD-L1 500 нМ
2b) PD-L1 100 нМ
1) Z15170-HC$_{Ipi}$ 300 нМ
Сигнал (Ru)
Время (сек)
D
2a) PD-L1 500 нМ
2b) PD-L1 100 нМ
1) Z15170-LC$_{Ipi}$ 300 нМ
Сигнал (Ru)
Время (сек)

Фиг. 9A-B

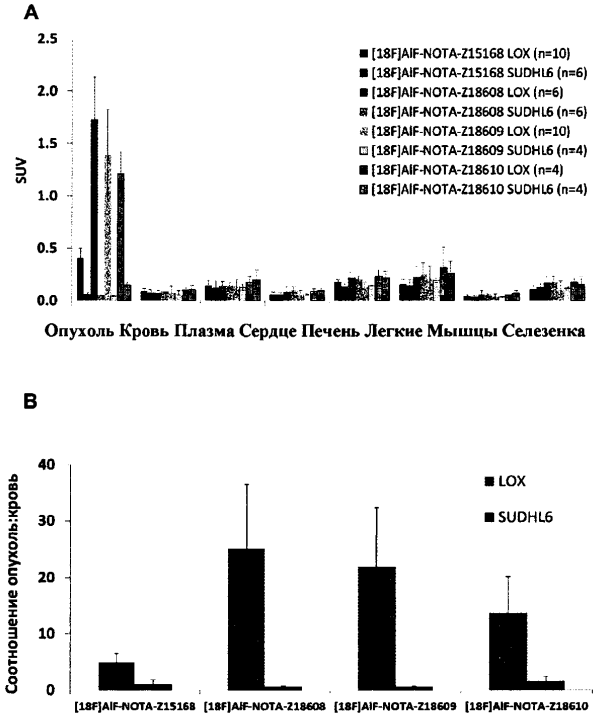

A
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Количество клеток MDA-MB-231
1.6
8
40
200
Концентрация (нМ)
ипилимумаб
HCIpi-Z15170
LCIpi-Z15170
Z15170-HCIpi
Z15170-LCIpi
B
3300
2800
2300
1800
1300
800
Количество CD3+ Т-клеток
0.064
1.6
8
40
200
Концентрация (нМ)
ипилимумаб
HCIpi-Z15170
LCIpi-Z15170
Z15170-HCIpi
Z15170-LCIpi

40

Фиг. 10A-B

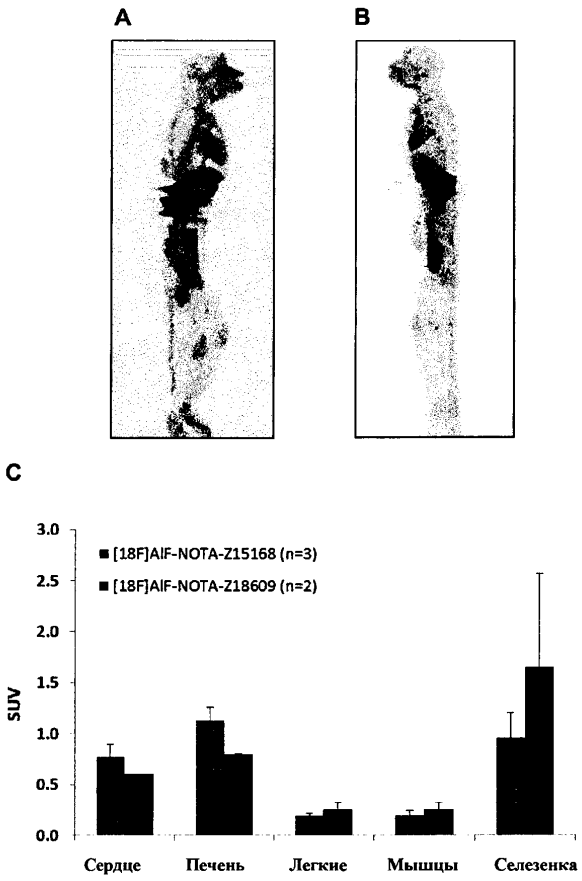

A
Опухоль LOX
Почки
Мочевой пузырь
0.75 SUV
0.07 SUV
Опухоль SUDHL6
Почки
Мочевой пузырь
B
Опухоль LOX
Почки
Мочевой пузырь
0.75 SUV
0.07 SUV
Блокирование опухоли LOX
Почки
Мочевой пузырь

Фиг. 11A-B


A
SUV
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
[18F]AlF-NOTA-Z15168 LOX (n=10)
[18F]AlF-NOTA-Z15168 SUDHL6 (n=6)
[18F]AlF-NOTA-Z18608 LOX (n=6)
[18F]AlF-NOTA-Z18608 SUDHL6 (n=6)
[18F]AlF-NOTA-Z18609 LOX (n=10)
[18F]AlF-NOTA-Z18609 SUDHL6 (n=4)
[18F]AlF-NOTA-Z18610 LOX (n=4)
[18F]AlF-NOTA-Z18610 SUDHL6 (n=4)
Опухоль Кровь Плазма Сердце Печень Легкие Мышцы Селезенка
B
Соотношение опухоль:кровь
40
30
20
10
0
LOX
SUDHL6
[18F]AlF-NOTA-Z15168
[18F]AlF-NOTA-Z18608
[18F]AlF-NOTA-Z18609
[18F]AlF-NOTA-Z18610

42

Фиг. 12A-C


A
B
C
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
SUV
[18F]AlF-NOTA-Z15168 (n=3)
[18F]AlF-NOTA-Z18609 (n=2)
Сердце
Печень
Легкие
Мышцы
Селезенка