

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201790063 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2017.06.30

(51) Int. Cl. A61K 38/00 (2006.01)  
C07K 14/55 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2015.08.05

(54) СЛИТЫЕ БЕЛКИ ИНТЕРЛЕЙКИН-2/РЕЦЕПТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 АЛЬФА И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/033,726

(32) 2014.08.06

(33) US

(86) PCT/US2015/043792

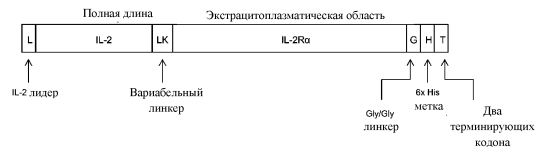
(87) WO 2016/022671 2016.02.11

(71) Заявитель:  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ МАЙАМИ (US)

(72) Изобретатель:  
Малек Томас (US)

(74) Представитель:  
Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,  
Карпенко О.Ю., Строкова О.В.,  
Глухарёва А.О., Лыу Т.Н., Дементьев  
В.Н. (RU)

(57) Предусмотрены различные способы и композиции, которые можно использовать для модулирования иммунной системы. Композиции включают в себя слитый белок, содержащий (а) первый полипептид, содержащий интерлейкин-2 (IL-2) или его функциональный вариант или фрагмент; и (b) второй полипептид, слитый в пределах рамки считывания с первым полипептидом, причем второй полипептид содержит внеклеточный домен рецептора интерлейкина-2 альфа (IL-2R $\alpha$ ) или его функциональный вариант или фрагмент, и при этом слитый белок характеризуется активностью IL-2. Предусмотрены различные способы модулирования иммунного ответа у субъекта, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем документе слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ .



201790063 A1

201790063 A1

# **СЛИТЫЕ БЕЛКИ ИНЕРЛЕЙКИН-2/РЕЦЕПТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 АЛЬФА И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

Раскрытый в настоящем документе объект изобретения в общем относится к способам и композициям для модулирования иммунного ответа с использованием слитого белка инерлейкин-2/рецептор интерлейкина-2 альфа.

### **Ссылка на перечень последовательностей, поданный в виде текстового файла через EFS-Web**

Официальная копия перечня последовательностей подана одновременно с описанием изобретения в виде текстового файла посредством EFS-Web, в соответствии с Американским стандартным кодом обмена информацией (ASCII) с именем файла 464173seqlist.txt, датой создания 30 июля 2015 г. и размером, составляющим 139 KB. Перечень последовательностей, поданный посредством EFS-Web, является частью настоящего описания изобретения, и тем самым полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

### **Заявление о финансируемом из федерального бюджета исследовании или разработке**

Настоящее изобретение было осуществлено при государственной поддержке согласно гранту № RO I DK093866, присужденному Национальному институту здоровья (National Institute of Health, NIH), Национальному институту диабета, болезней пищеварительной системы и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK). Государство имеет определенные права на настоящее изобретение.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Инерлейкин-2 (IL-2) представляет собой биологическое средство, которое использовали в попытках стимулировать иммунные ответы у пациентов со

злокачественными опухолями и ВИЧ/СПИД. В последнее время пониженные дозы ИЛ-2 использовали для селективной стимуляции толерантности для подавления нежелательных иммунных ответов, связанных с атакой собственных тканей, похожей на аутоиммунную. Важно, что эти пониженные дозы ИЛ-2 не продемонстрировали никаких признаков усиления или повторной активации аутореактивных Т-клеток. Тем не менее, ИЛ-2 характеризуется важными недостатками в качестве терапевтического средства, включая в себя очень короткий период полужизни *in vivo*, который ограничивает его эффективность, и токсичность в высоких дозах. По этим причинам для применения необходимы новые биологические средства на основе ИЛ-2, характеризующиеся улучшенной фармакокинетикой и продолжительностью ответов.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Предусмотрены различные способы и композиции, которые можно использовать для модулирования иммунной системы. Композиции включают в себя слитый белок, содержащий: (а) первый полипептид, содержащий интерлейкин-2 (ИЛ-2) или его функциональный вариант или фрагмент; и (b) второй полипептид, слитый в пределах рамки считывания с первым полипептидом, причем второй полипептид содержит внеклеточный домен рецептора интерлейкина-2 альфа (ИЛ-2R $\alpha$ ) или его функциональный вариант или фрагмент, и при этом слитый белок характеризуется активностью ИЛ-2.

Предусмотрены различные способы уменьшения иммунного ответа у субъекта, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в уменьшении иммунного ответа, терапевтически эффективного количества слитого белка ИЛ-2/ИЛ-2R $\alpha$ , раскрытого в настоящем документе.

Дополнительно предусмотрены способы увеличения иммунного ответа у субъекта, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в увеличении иммунного ответа, терапевтически эффективного количества слитого белка ИЛ-2/ИЛ-2R $\alpha$ , раскрытого в настоящем документе. Дополнительно предусмотрены способы увеличения активности Т-регуляторных клеток.

Предусмотрены дополнительные способы, включая в себя усиление иммуногенности вакцины или преодоление подавленного иммунного ответа на вакцину у субъекта, предусматривающие следующее: (а) введение субъекту терапевтически

эффективного количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , раскрытого в настоящем документе; и (b) введение субъекту вакцины, причем слитый белок усиливает иммуногенность вакцины или преодолевает подавленный иммунный ответ на вакцину.

### **Краткое описание графических материалов**

На фиг. 1 представлена схема слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , где L=лидерный пептид, LK=линкерная область, G=глицин, H=гистидин и T=терминирующий кодон.

На фиг. 2A и фиг. 2B представлены предсказанные белковые последовательности неограничивающих примеров слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$ . На фиг. 2A представлены предсказанные белковые последовательности неограничивающих примеров мышинных слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$ . Последовательности мышинового IL-2 и IL-2R $\alpha$  показаны выше и ниже слитых белков, соответственно. Последовательность, обозначенная как IL-2 представлена в SEQ ID NO: 3; последовательность, обозначенная как IL-2-(G4S)<sub>4</sub>-IL-2R $\alpha$ , представлена в SEQ ID NO: 54; последовательность, обозначенная как IL-2-(G4S)<sub>5</sub>-IL-2R $\alpha$ , представлена в SEQ ID NO: 55; последовательность, обозначенная как IL-2-(G3S)<sub>4</sub>-IL-2R $\alpha$ , представлена в SEQ ID NO: 56; последовательность, обозначенная как IL-2-(G3S)<sub>3</sub>-IL-2R $\alpha$ , представлена в SEQ ID NO: 57; и внеклеточный домен IL-2R $\alpha$  представлен в SEQ ID NO: 10. На фиг. 2B представлены предсказанные белковые последовательности неограничивающих примеров слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$  человека. Последовательности IL-2 и IL-2R $\alpha$  человека показаны выше и ниже слитых белков, соответственно. Последовательность, обозначенная как IL-2, представлена в SEQ ID NO: 1; последовательность, обозначенная как IL-2-(G<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>-IL-2R $\alpha$ , представлена в SEQ ID NO: 58; последовательность, обозначенная как IL-2-(G<sub>3</sub>S)<sub>3</sub>-IL-2R $\alpha$ , представлена в SEQ ID NO: 59; последовательность, обозначенная как IL-2-(G<sub>3</sub>S)<sub>4</sub>-IL-2R $\alpha$ , представлена в SEQ ID NO: 60; последовательность, обозначенная как IL-2-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-IL-2R $\alpha$ , представлена в SEQ ID NO: 61; и внеклеточный домен IL-2R $\alpha$  представлен в SEQ ID NO: 7.

На фиг. 3 показана биоактивность слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$ . Клетки COS-7 трансфектировали с помощью кДНК слияния IL-2/IL-2R $\alpha$  с указанными линкерами. Супернатанты их указанных клеток культивировали с активированными T-лимфообластами к CD3 для оценки активности IL-2. (A) Пролиферативные ответы T-лимфообластов после разведений указанных слитых белков. (B) Эффект антитела к IL-2 на пролиферацию,

стимулированную 1:2 разведением супернатанта культуры, содержащего указанные слитые белки.

На фиг. 4 показана активность очищенных слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$ . Супернатанты трансфектированных клеток CHO использовали для очистки IL-2/(G<sub>3</sub>S)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  и IL-2/(G<sub>1</sub>y<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>/IL-2R $\alpha$  с помощью аффинной хроматографии с использованием никеля в отношении метки 6x-His. (A) Измерение биоактивности IL-2 с помощью пролиферации анти-CD3 Т-лимфообласта к указанному очищенному слитому белку. (B) Эффект каждого очищенного слитого белка на ингибирование связывания моноклональных антител к IL-2R $\alpha$  PC61 и 7D4, направленных на нелигандный сайт связывания, с активированными Т-лимфообластами к CD3.

На фиг. 5 показано, что моноклональное антитело к IL-2R $\alpha$ , которое направлено на сайт связывания IL-2 IL-2R $\alpha$ , не может связываться со слитым белком IL-2/IL-2R $\alpha$ . Очищенные слитые белки с переменными линкерами, как указано, вначале инкубировали с моноклональным антителом к IL-2R $\alpha$  3C7, направленным на сайт связывания лиганда IL-2R $\alpha$ , или моноклональным антителом 7D4, направленным на нелигандный сайт связывания IL-2R $\alpha$ . Способность 3C7 или 7D4 в дальнейшем связываться с IL-2R $\alpha$  клеточной поверхности оценивали с использованием IL-2R $\alpha$ -трансфектированных клеток EL4.

На фиг. 6 показаны биохимические свойства очищенного IL-2/IL-2R $\alpha$ . (A) Очищенный IL-2/IL-2R $\alpha$  подвергали анализу SDS-PAGE при восстанавливающих и невосстанавливающих условиях; IL-2/IL-2R $\alpha$  визуализировали с помощью анализ вестерн-блоттинга с использованием в качестве зонда антитело, направленное на метку 6x-His слитого белка. (B) Указанное количество очищенного IL-2/(Gly<sub>1</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  подвергали анализу SDS-PAGE при восстанавливающих условиях с последующим окрашиванием кумасси синим.

На фиг. 7 показан эффект слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  на IL-2-зависимую передачу сигнала *in vivo*. Мыши C57BL/6 получали однократную инъекцию *i.p.* (интраперитонеально) IL-2/(G<sub>3</sub>S)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  (4000 единиц активности IL-2), и содержания pSTAT5 в указанных популяциях спленоцитов немедленно оценивали. Содержания pSTAT5 определяли через 0,5 ч после инъекции слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ . Для CD4<sup>+</sup> Т-клеток клетки гейтировали по исключенным Foxp3<sup>+</sup> Treg клеткам.

На фиг. 8 показан эффект слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  на Treg клетки *in vivo*. Мышам NOD 3 раза вводили i.p. инъекцию (1, 3, 5 день) указанного количества активности IL-2, ассоциированной с IL-2/(G3S)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$ . Эффект на Treg оценивали в отношении селезенки, лимфатических узлов поджелудочной железы (PLN) и поджелудочной железы через 24 ч после последней инъекции. Оценивали соотношение Treg в CD4<sup>+</sup> Т-клеток; среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) в отношении экспрессии CD25 клетками Treg после нормирования к экспрессии CD25 клетками Treg от получивших лечение с помощью контроля мышей; пролиферативный статус Treg, оцениваемый по экспрессии пролиферативного маркера Ki67; и % Treg, которые экспрессировали Klrkl, который является маркером IL-2-зависимой терминально-дифференцированной субпопуляции.

На фиг. 9 показано сравнение слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  и рекомбинантного IL-2 в отношении индукции изменений в Treg клетках *in vivo*. Мыши C57BL/6 получали 3 раза (1, 3, 5 день) i.p. инъекцию IL-2/(G3S)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  (2000 единиц), рекомбинантного IL-2 человека (25000 единиц) или предварительно образованных комплексов антитела к IL-2 (Jes-6.1; 5 мкг) и мышинового IL-2 (10000 единиц) (IL2/IC). Эффект на Treg оценивали в отношении селезенки через 24, 72 ч и 1 неделю после последней инъекции. Treg оценивали, как описано на фиг. 8.

На фиг. 10 показало, что ограниченное применение низкодозового IL-2 замедляет сахарный диабет у мышей NOD. Мыши NOD (8 мышей/группа) получали IL-2/IL-2R $\alpha$ , растворимый IL-2R $\alpha$  или PBS согласно схеме в (А). Содержания глюкозы в моче и крови подвергали мониторингу, пока мыши не достигали возраста 40 недель. Мышей считали диабетическими после 2 последовательных определений содержаний глюкозы, составляющих >250 мг/дл.

На фиг. 11 продемонстрировано, что высокодозовый IL-2/IL-2R $\alpha$  усиливает развитие CD8<sup>+</sup> Т-клеточной памяти. Мыши C57BL/6 получали конгенные специфические к рестриктированному I классом овалбумину (OVA) трансгенные в отношении OT-I Т-клеточного рецептора Т-клетки. Указанных мышей иммунизировали и лечили с помощью однократного нанесения слитого белка IL-2/(G<sub>3</sub>S)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$ , IL2/IC содержащего 15000 единиц IL-2, или рекомбинантного IL-2 (25000 единиц). В указанные временные точки оценивали относительную долю Т-клеток OT-1 в пределах общего CD8<sup>+</sup> Т-клеточного компартмента в периферической крови.

На фиг. 12 показан тип персистирующих клеток памяти OT-I, поддерживаемый высокодозовым слитым белком IL-2/IL-2R $\alpha$ : (A) Стратегия гейтирования для идентификации клеток эффекторной памяти (EM) и центральной памяти (CM). (B) Распределение клеток памяти OT-1 на 28 и 202 день после иммунизации мышей, которые также получали IL-2/IL-2R $\alpha$  (12000 единиц).

На фиг. 13 показано определение характеристик слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$  человека, содержащих глицин/сериновые линкеры изменяющейся длины, как это показано. (A) IL-2-биоактивность очищенного IL-2//IL-2R $\alpha$  человека с использованием биоанализа CTLL. (B) Анализ вестерн-блоттинг слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$  человека после SDS-PAGE при восстанавливающих условиях.

На фиг. 14 показано, что человека слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  связывает моноклональные антитела к IL-2R $\alpha$ . Очищенные слитые белки с указанными линкерами вначале инкубировали с моноклональным антителом к IL-2R $\alpha$ , BC96, направленным к лигандной области связывания IL-2R $\alpha$  человека, или моноклональным антителом M-A257, направленным к нелигандной области связывания IL-2R $\alpha$  человека. Способность BC96 или M-A257 в дальнейшем связываться с IL-2R $\alpha$  клеточной поверхности оценивали с использованием IL-2R $\alpha$ -трансфектированных клеток CHO.

На фиг. 15 показано, что IL-2 взаимодействует с сайтом связывания IL-2 IL-2R $\alpha$  в пределах слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$  человека. IL-2-биоактивность указанных слитых белков с переменными глицин/сериновыми линкерами оценивали с использованием клеток CTLL. Mut относится к слитым белкам, в которых IL-2R $\alpha$  содержал Arg<sup>35</sup>—>Thr, Arg<sup>36</sup>—>Ser мутации. Анализ вестерн-блоттинг подтвердил сходные количества всех слитых белков (не показано).

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

Настоящее изобретение далее будет более полно описано в настоящем документе со ссылкой на сопроводительные графические материалы, в которых показаны некоторые, но не все варианты осуществления настоящего изобретения. В действительности, настоящие изобретения можно осуществить во многих различных формах, и их не стоит рассматривать как ограниченные вариантами осуществления, представленными в настоящем документе; напротив, указанные варианты осуществления предусмотрены с тем,

чтобы настоящее раскрытие удовлетворяло требованиям законодательства. Одинаковые числа относятся к одинаковым элементам во всем настоящем описании.

Многие характеризующиеся преимуществом идей, представленных в вышеизложенных описаниях и сопроводительных графических материалах, модификации и другие варианты осуществления настоящих изобретений, представленных в настоящем документе, станут очевидными специалисту в настоящей области техники, к которой относятся настоящие изобретения. Следовательно, следует понимать, что настоящие изобретения не следует ограничивать конкретными раскрытыми вариантами осуществления и что, как предусмотрено, модификации и другие варианты осуществления следует включать в объем прилагаемой формулы изобретения. Несмотря на то, что в настоящем документе используют специфические термины, их применяют исключительно в родовом и описательном смысле, а не с целью ограничения.

### *I. Обзор*

Современные технологии основаны на применении рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2), который характеризуется слабыми фармакологическими свойствами, особенно коротким периодом полужизни, что ограничивает его применимость. Предусмотренные в настоящем документе слитые белки интерлейкин-2/рецептор интерлейкина-2 альфа (IL-2/IL-2R $\alpha$ ) характеризуются присущими им свойствами, которые отличают их от рекомбинантного IL-2 и других слитых белков IL-2. Во-первых, размер слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  будет увеличивать его период полужизни *in vivo*. Во-вторых, слабое взаимодействие между IL-2 и IL-2R $\alpha$  (одна субъединица IL-2R) в пределах слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  обеспечивает другой механизм для пролонгирования доступности IL-2. Не ограничиваясь конкретным механизмом действия, пролонгированная доступность активности IL-2 может быть обеспечена посредством конкурентного взаимодействия между фрагментом IL-2 с IL-2R $\alpha$  слияния IL-2/IL-2R $\alpha$  и с клетками, которые экспрессируют IL-2R.

### *II. Слитые белки интерлейкин-2/рецептор интерлейкина-2 альфа и кодирующие их полинуклеотиды*

Предусмотрен слитый белок, который содержит первый полипептид, содержащий интерлейкин-2 (IL-2) или его функциональный вариант или фрагмент, слитый в пределах



рамки считывания со вторым полипептидом, содержащим или состоящим из внеклеточного домена полипептида рецептора интерлейкина-2 альфа (IL-2R $\alpha$ ) или его функционального варианта или фрагмента.

Используемый в настоящем документе термин "слитый белок" относится к генетической связи в пределах рамки считывания по меньшей мере двух гетерологичных полипептидов. При транскрипции/трансляции образуется один белок. Таким образом, множественные белки или их фрагменты можно встроить в один полипептид. Предусмотрено, что "функционально связанный" означает функциональную связь между двумя или больше элементами. Например, функциональная связь между двумя полипептидами обеспечивает слияние обоих полипептидов вместе в пределах рамки считывания с получением отдельного полипептидного слитого белка. Согласно конкретному аспекту слитый белок дополнительно содержит третий полипептид, который, как обсуждается дополнительно подробно ниже, может содержать линкерную последовательность.

Слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  или его активный вариант или фрагмент может характеризоваться одним или несколькими следующими свойствами/активностями: (1) увеличение активности регуляторных Т-клеток (Treg) и/или увеличение иммунной толерантности в видах терапии на основе низкой дозы IL-2; (2) увеличение иммунного ответа и памяти в высокодозовых видах терапии; (3) увеличение доступности IL-2 по сравнению с рекомбинантным IL-2; и/или (4) увеличение стойкой стимуляции IL-2 несущих IL-2R лимфоцитов *in vivo*. Такая активность и способы анализа раскрыты более подробно в других местах в настоящем документе. См., например, пример 1, предусмотренный в настоящем документе.

Согласно одному неограничивающему варианту осуществления увеличенную активность Treg, которая является результатом слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  или его активного варианта или фрагмента, можно оценить с помощью разнообразных путей, включая в себя, например, следующее: (1) увеличенная репрезентация и количество Treg в CD4<sup>+</sup> Т-клеточном компартменте; (2) положительная регуляция IL-2-зависимого CD25; (3) увеличенная пролиферация согласно оценке с помощью экспрессии пролиферативного маркера Ki67; и (4) увеличенная фракция IL-2-зависимого терминально-

дифференцированного подкласса Klr $\alpha$ 1<sup>+</sup> Treg. Такие эффекты на Treg можно наблюдать, например, в селезенке и воспаленной поджелудочной железе.

Согласно одному неограничивающему варианту осуществления слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  или его активный вариант или фрагмент увеличивает толерогенные и подавляющие иммунный ответ Treg и иммунитет посредством увеличения ответов эффекторных Т-клеток памяти, и согласно дополнительным вариантам осуществления он проявляет улучшенную фармакокинетику путем доставки таких ответов (1) при пониженных эффективных уровнях активности IL-2 по сравнению с нативным или рекомбинантным IL-2; (2) проявляет более стойкие биологические ответы, чем нативный или рекомбинантный IL-2; и/или (3) сохраняет иерархию, при которой Treg реагируют на более низкие уровни дозы, чем эффекторные Т-клетки памяти.

Согласно конкретным вариантам осуществления слитый белок характеризуется улучшенной активностью по сравнению с нативным или рекомбинантным IL-2. Например, эффект слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  может увеличивать толерогенные Treg при уровне активности IL-2 приблизительно в 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз, 100 раз, 150 раз, 200 раз ниже или более низком уровне активности IL-2 по сравнению с нативным или рекомбинантным IL-2. Согласно другим вариантам осуществления слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  является более эффективным, чем нативный или рекомбинантный IL-2 в индукции стойкого усиления Treg и связанных свойств.

Различные фрагменты и варианты IL-2 и IL-2R $\alpha$  из разнообразных организмов можно использовать для создания слитых белков IL-2/внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ , предусмотренных в настоящем документе. Такие компоненты обсуждают более подробно в других местах в настоящем документе. Примеры неограничивающих непроцессированных слитых белков IL-2/внеклеточный домен IL-2R $\alpha$  представлены в SEQ ID NO: 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 36, 38, 44, 46, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62 и 64, при этом неограничивающие примеры зрелых форм слитых белков IL-2/внеклеточный домен IL-2R $\alpha$  представлены в SEQ ID NO: 16, 18, 20, 22, 24, 26, 37, 39, 43, 45 и 57. Неограничивающие примеры полинуклеотидов, кодирующих такие слитые белки, представлены в SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 47, 48, 49, 63 и 65.

Термин "секреторная сигнальная последовательность" обозначает полинуклеотидную последовательность, которая кодирует полипептид ("секреторный

полипептид"), который, как компонент большего полипептида, направляет этот большой полипептид через секреторный путь клетки, в которой он синтезируется. Этот большой полипептид обычно расщепляется с удалением секреторного пептида во время прохождения через этот секреторный путь. Большой полипептид, как правило, расщепляется с удалением секреторного пептида во время транспортировки по секреторному пути. Используемый в настоящем документе термин "зрелая" форма слитого белка или полипептида предусматривает процессированную форму полипептида, из которой секреторный пептид был удален. Используемый в настоящем документе "непроцессированная" форма слитого белок сохраняет секреторную пептидную последовательность.

Кроме того, предусмотрены биологически активные фрагменты и варианты зрелой и непроцессированной формы слитых белков IL-2/внеклеточный домен IL-R $\alpha$  и кодирующий их полинуклеотид. Такой функциональный полипептидный фрагмент может содержать по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 или больше непрерывных аминокислот согласно одной из SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 или 64. Альтернативно, функциональный полипептидный вариант может характеризоваться по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности относительно последовательности, представленной в SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 или 64.

Дополнительно предусмотрены активные варианты и фрагменты полинуклеотидов, кодирующих слитые белки IL-2/внеклеточный домен IL-R $\alpha$ . Такой полинуклеотид может содержать по меньшей мере 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 1000, 1100, 1200, 1300, 1500, 1800, 2000 непрерывных нуклеотидов SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 47, 48, 49, 63 или 65, или полинуклеотид, кодирующий полипептиды, представленные в SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 или 64, и продолжать кодировать функциональный слитый белок IL-2/внеклеточный домен IL-R $\alpha$ . Альтернативно, функциональный полинуклеотид может характеризоваться по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности относительно последовательности,

представленной в SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 47, 48, 49, 63 или 65, или полинуклеотид, кодирующий полипептиды, представленные в SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 или 64, и продолжать кодировать функциональные слитые белки IL-2/внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ .

Следует дополнительно отметить, что компоненты слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  можно обнаружить в любом порядке. Согласно одному варианту осуществления полипептид IL-2 находится на N-конце, и внеклеточный домен IL-2R $\alpha$  находится на C-конце слитого белка.

#### *i. Инерлейкин-2*

Используемый в настоящем документе "инерлейкин-2", или "IL-2" относится к любому нативному или рекомбинантному IL-2 от любого позвоночного, включая в себя млекопитающих, таких как приматы (например, люди) и грызуны (например, мыши и крысы), и одомашненные или сельскохозяйственные млекопитающие, если не указано иное. Термин предусматривает непроцессированный IL-2, а также любую форму IL-2, которая является результатом процессирования в клетке (т.е. зрелая форма IL-2). Термин также предусматривает встречающиеся в природе варианты и фрагменты IL-2, например, сплайс-варианты или аллельные варианты, и не встречающиеся в природе варианты. Аминокислотная последовательность иллюстративной зрелой формы IL-2 человека (характеризующейся сигнальной последовательностью из 20 аминокислот) показана в SEQ ID NO: 2. Непроцессированный IL-2 человека дополнительно содержит N-концевой сигнальный пептид из 20 аминокислот (SEQ ID NO: 1), который отсутствует в молекуле зрелого IL-2. Аминокислотная последовательность иллюстративной зрелой формы мышинного IL-2 (характеризующейся сигнальной последовательностью из 20 аминокислот) показана в SEQ ID NO: 4. Непроцессированный мышинный IL-2 дополнительно содержит N-концевой сигнальный пептид из 20 аминокислот (SEQ ID NO: 3), который отсутствует в молекуле зрелого IL-2. См. также фиг. 2А и фиг. 2В. Под "нативным IL-2", который также называют "IL-2 дикого типа", подразумевают встречающийся в природе или рекомбинантный IL-2.

Известны дополнительные последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот для IL-2. См., например, регистрационные номера GenBank: Q7JFM2 (*Aotus lemurinus* (панамская мирикина)); Q7JFM5 (*Aotus nancymae* (западноамазонская мирикина)); P05016

(*Bos taurus* (корова)); Q29416 (*Canis familiaris* (собака) (*Canis lupus familiaris*)); P36835 (*Capra hircus* (коза)); и P37997 (*Equus caballus* (лошадь)).

Кроме того, предусмотрены биологически активные фрагменты и варианты IL-2. Такие активные варианты или фрагменты IL-2 будут сохранять активность IL-2. Фраза "биологическая активность IL-2" относится к одной или нескольким биологическим активностям IL-2, включая в себя без ограничения способность стимулировать несущие рецептор IL-2 лимфоциты. Такую активность можно измерить как *in vitro*, так и *in vivo*. IL-2 представляет собой глобальный регулятор иммунной активности, и эффекты, наблюдаемые здесь, являются суммой таких активностей. Например, он регулирует активность выживаемости (Bcl-2), индуцирует активность Т-эффекторов (IFN-гамма, гранзим В и перфорин) и стимулирует Т-регуляторную активность (FoxP3). См., например, Malek *et al.* (2010) *Immunity* 33(2):153-65, полностью включенную в настоящий документ посредством ссылки.

Известны биологически активные варианты IL-2. См., например, публикации заявок на выдачу патента США № 20060269515 и 20060160187 и международную патентную публикацию WO 99/60128, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

Биологически активные фрагменты и варианты IL-2 можно использовать в слитых белках, раскрытых в настоящем документе. Такой функциональный фрагмент может содержать по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150 или больше непрерывных аминокислот согласно SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4. Альтернативно, функциональный вариант может характеризоваться по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности относительно последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4.

Кроме того, предусмотрены активные варианты и фрагменты полинуклеотидов, кодирующих белки IL-2. Такой полинуклеотид может содержать по меньшей мере 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 непрерывных нуклеотидов полипептида, кодирующего SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4, и продолжать кодировать белок, характеризующийся активностью IL-2. Альтернативно, функциональный полинуклеотид может характеризоваться по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%

идентичностью последовательности относительно полипептида, кодирующего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4, и продолжать кодировать функциональный полипептид IL-2.

*ii. Рецептор интерлейкина-2 альфа*

Используемый в настоящем документе термин "CD25", или "рецептор  $\alpha$  IL-2", или "IL-2R $\alpha$ " относится к любому нативному или рекомбинантному IL-2R $\alpha$  из любого источника, относящегося к позвоночному животному, включая в себя млекопитающих, таких как приматы (например, люди) и грызуны (например, мыши и крысы), и одомашненных или сельскохозяйственных млекопитающих, если не указано иное. Термин также предусматривает встречающиеся в природе варианты IL-2R $\alpha$ , например, сплайс-варианты или аллельные варианты, или не встречающиеся в природе варианты. IL-2 человека проявляют свои биологические эффекты посредством передачи сигнала через свою рецепторную систему, IL-2R. IL-2 и его рецептор (IL-2R) необходимы для T-клеточной пролиферации и других фундаментальных функций, которые являются критически важными для иммунного ответа. IL-2R состоит из 3 нековалентно связанных трансмембранных белков I типа, которые представляют собой альфа (p55), бета (p75) и гамма (p65) цепи. Альфа цепь IL-2R человека содержит внеклеточный домен из 219 аминокислот, трансмембранный домен из 19 аминокислот и внутриклеточный домен из 13 аминокислот. Секретированный внеклеточный домен IL-2R альфа (IL-2R $\alpha$ ) можно использовать в слитых белках, описанных в настоящем документе.

Аминокислотная последовательность иллюстративной зрелой формы IL-2R $\alpha$  человека показана в SEQ ID NO: 6. Непроцессированный IL-2R $\alpha$  человека показан в SEQ ID NO: 5. Внеклеточный домен SEQ ID NO: 6 представлен в SEQ ID NO: 7. Аминокислотная последовательность иллюстративной зрелой формы мышинового IL-2R $\alpha$  показана в SEQ ID NO: 9. Непроцессированный мышинный IL-2R $\alpha$  показан в SEQ ID NO: 8. Внеклеточный домен SEQ ID NO: 9 представлен в SEQ ID NO: 10. Под "нативным IL-2R $\alpha$ ", который также называется "IL-2R $\alpha$  дикого типа", подразумевают встречающийся в природе или рекомбинантный IL-2R $\alpha$ . Последовательность нативной молекулы IL-2R $\alpha$  человека показана в SEQ ID NO: 5 и 6.

Последовательности нуклеиновых кислот и аминокислотные последовательности для IL-2R $\alpha$  являются известными. См., например, регистрационные номера GenBank: NP 001030597.1 (*P.troglodytes*); NP 001028089.1 (*M.mulatta*); NM 001003211.1 (*C.lupus*); NP 776783.1 (*B. taurus*); NP\_032393.3 (*M.muscuitts*); и NP\_037295.1 (*R.norvegicus*), каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Также предусмотрены биологически активные фрагменты и варианты внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ . Такие активные варианты или фрагменты внеклеточного домена IL-2R $\alpha$  будут сохранять активность внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ . Фраза "биологическая активность внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ " относится к одной или нескольким биологическим активностям внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ , включая в себя без ограничения способность усиливать внутриклеточную передачу сигнала в реагирующих на рецептор IL-2 клетках. Неограничивающие примеры биологически активных фрагментов и вариантов IL-2R $\alpha$  раскрыты, например, в Robb et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:5654-5658, 1988, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Биологически активные фрагменты и варианты внеклеточного домена IL-2R $\alpha$  можно использовать в слитых белках, раскрытых в настоящем документе. Такой функциональный фрагмент может содержать по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 215 или больше непрерывных аминокислот внеклеточного домена согласно любой из SEQ ID NO: 6, 9, 7, 10, 5 или 8. Альтернативно, функциональный вариант может характеризоваться по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности относительно последовательности, представленной в SEQ ID NO: 6, 9, 7, 10, 5 или 8.

Согласно одному варианту осуществления слитые белки, предусмотренные в настоящем документе, могут содержать по меньшей мере одну мутацию в пределах внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ . Согласно конкретному варианту осуществления аргинин в положении 35 IL-2R $\alpha$  можно мутировать до треонина и/или аргинин в положении 36 IL-2R $\alpha$  можно мутировать до серина. Такой слитый белок может характеризоваться увеличенной активностью IL-2 по сравнению со слитым белком, не содержащим указанные мутации во внеклеточном домене IL-2R $\alpha$ , и/или по сравнению с нативным или рекомбинантным IL-2. Аминокислотные последовательности иллюстративных слитых белков, содержащих IL-2R $\alpha$  с мутациями в пределах внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ , представлены в SEQ ID NOS: 62 и

64. Согласно одному варианту осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 62 или 64; или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% идентичностью относительно любой из SEQ ID NO: 62 или 64.

Кроме того, предусмотрены активные варианты и фрагменты полинуклеотидов, кодирующих внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ . Такой полинуклеотид может содержать по меньшей мере 100, 200, 300, 400, 500, 600 или больше непрерывных нуклеотидов полипептида, кодирующего SEQ ID NO: 6, 9, 7, 10, 5 или 8, и продолжать кодировать белок, характеризующийся активностью внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ . Альтернативно, функциональный полинуклеотид может характеризоваться по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности относительно полипептида, кодирующего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, 9, 7, 10, 5 или 8, и продолжать кодировать белок, характеризующийся активностью внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ .

### *iii. Дополнительные компоненты*

Слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$  могут дополнительно содержать дополнительные элементы. Такие элементы могут способствовать экспрессии слитого белка, способствовать секреции слитого белка, улучшать стабильность слитого белка, обеспечивать более эффективную очистку белка и/или модулировать активность слитого белка.

"Гетерологичный" со ссылкой на полипептид или полинуклеотид представляет собой полипептид или полинуклеотид, который происходит из отличающегося белка или полинуклеотида. Дополнительные компоненты слитого белка могут происходить из одного и того же организма, что и другие полипептидные компоненты слитого белка, или дополнительные компоненты могут происходить из другого организма, чем другие полипептидные компоненты слитого белка.

Согласно одному варианту осуществления слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  содержит линкерную последовательность, расположенную между полипептидом IL-2 и полипептидом IL-2R $\alpha$ . Линкер может характеризоваться любой длиной и может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 31, 32,



33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 50 или 60 или больше аминокислот. Согласно одному варианту осуществления линкерная последовательность содержит аминокислотные остатки глицина. В других случаях линкерная последовательность содержит комбинацию аминокислотных остатков глицина и серина. Такие глицин/сериновые линкеры могут содержать любую комбинацию аминокислотных остатков, включая в себя без ограничения пептид GGGS или GGGGS или их повторы, включая в себя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше повторов указанных данных пептидов. Например, линкерные последовательности могут содержать GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 13) (также обозначенную как  $(\text{Gly}_3\text{Ser})_3$ ); GGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 11) (также обозначенную как  $(\text{Gly}_3\text{Ser})_4$ ); или  $(\text{Gly}_3\text{Ser})_5$ ;  $(\text{Gly}_3\text{Ser})_6$ ;  $(\text{Gly}_3\text{Ser})_7$  и т.д. Линкерные последовательности могут дополнительно содержать  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$ , как представлено в SEQ ID NO: 50; GGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 40) (также обозначенную как  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$ ); GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 41) (также обозначенную как  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_5$ );  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_2$ ,  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_1$ ,  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_6$ ;  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_7$ ;  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_8$  и т.д. Кроме того, активные варианты и фрагменты любого линкера можно дополнительно использовать в слитом белке, раскрытом в настоящем документе.

Кроме того, следует отметить, что полинуклеотид, кодирующий слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$ , может содержать дополнительные элементы, которые способствуют трансляции слитого белка. Такие последовательности включают в себя, например, последовательности Kozak, прикрепленные к 5' концу полинуклеотида, кодирующего слитый белок. Консенсусная последовательность Kozak представляет собой последовательность, которая встречается на эукариотической иРНК, которая играет роль в инициации процесса трансляции и содержит консенсус (gcc)gccRecAUGG (SEQ ID NO: 35); причем (1) строчная буква обозначает наиболее часто встречающееся основание в положении, где основание может, тем не менее, изменяться; (2) прописные буквы указывают на высококонсервативные основания, т.е. последовательность 'AUGG' является постоянной или редко, если вообще меняется, при этом исключением является неоднозначный код IUPAC 'R', который указывает на то, что пурин (аденин или гуанин), как правило, наблюдается в этом положении; и (3) последовательность в скобках ((gee)) обладает неясным значением. Согласно одному варианту осуществления последовательность Kozak содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 53.

Согласно одному неограничивающему варианту осуществления слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  содержит лидерную оптимизированную последовательность Kozak IL-2, как представлено в SEQ ID NO: 28, или ее функциональный вариант или фрагмент. Функциональный вариант или фрагмент последовательности Kozak будет сохранять способность увеличивать трансляцию белка по сравнению с уровнем трансляции из последовательности, в которой отсутствует лидерная последовательность. Такой функциональный фрагмент может содержать по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40 непрерывных нуклеотидов последовательности Kozak или последовательности, представленной в SEQ ID NO: 28 или 53. Альтернативно, функциональный вариант может характеризоваться по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности относительно последовательности Kozak или последовательности, представленной в SEQ ID NO: 28 или 53.

Согласно дополнительным вариантам осуществления слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  содержит одну или несколько меток на С-конце для содействия в очистке полипептида. Такие метки являются известными, и включают в себя, например, гистидиновую метку. Согласно конкретным вариантам осуществления используют метку 6X His. Следует дополнительно отметить, что дополнительную линкерную последовательность можно использовать между слитым белком и меткой His.

Неограничивающий вариант осуществления слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  представлен на фиг. 1, фиг. 2А и фиг. 2В. Такой слитый белок содержит лидерный пептид, IL-2 или его функциональный вариант или фрагмент, вариабельный линкер, IL-2R $\alpha$ , глициновый линкер, метку 6x His и два терминирующих кодона.

#### *iv. Варианты и фрагменты*

##### *a. Полинуклеотиды*

Фрагменты и варианты полинуклеотидов, кодирующих слитый белок IL-2/внечлеточный домен IL-2R $\alpha$  или различные компоненты, содержащиеся в них (т.е. внечлеточный домен IL-2R $\alpha$ , полипептиды IL-2R $\alpha$ , линкерные последовательности и/или последовательности Kozak) можно использовать в различных способах и композициях согласно настоящему изобретению. Под "фрагментом" подразумевают часть

полинуклеотида и, следовательно, белка, кодируемого им, или часть полипептида. Фрагменты полинуклеотида могут кодировать белковые фрагменты, которые сохраняют биологическую активность нативного белка и, следовательно, характеризуются активностью IL-2, активностью внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ , активностью слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , или если кодируют линкерную последовательность, обеспечивают требуемую активность слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ .

Биологически активную часть внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ , полипептида IL-2, слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , последовательности Kozak или линкерной последовательности можно получить путем выделения части одного из полинуклеотидов, кодирующих часть внеклеточного домена IL-2R $\alpha$  или полипептида IL-2, и экспрессии кодируемой части полипептида (например, путем рекомбинантной экспрессии *in vitro*), и оценки активности части внеклеточного домена IL-2R $\alpha$  и/или полипептида IL-2 или активности слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ .

"Вариантные" последовательности характеризуются высокой степенью сходства последовательностей. Для полинуклеотидов консервативные варианты включают в себя такие последовательности, которые, вследствие вырожденности генетического кода, кодируют аминокислотную последовательность одного из полипептидов внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ , полипептидов IL-2, слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$  или линкерных последовательностей. Такие варианты можно идентифицировать с использованием хорошо известных техник молекулярной биологии, как, например, техники полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации. Вариантные полинуклеотиды также включают в себя синтетически полученные нуклеотидные последовательности, такие как последовательности, созданные, например, с использованием сайт-направленного мутагенеза, но которые все еще кодируют внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ , полипептид IL-2, слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$ , последовательность Kozak или линкерную последовательность.

#### *b. Полипептиды*

Под "вариантным" белком подразумевают белок, полученный из нативного белка путем делеции (так называемого усечения) или добавления одной или нескольких аминокислот к N-концу и/или C-концу нативного белка; делеции или добавления одной или нескольких аминокислот на одном или нескольких сайтах в нативном белке; или замены

одной или нескольких аминокислот на одном или нескольких сайтах в нативном белке. Вариантные белки являются биологически активными, иными словами, они продолжают обладать требуемой биологической активностью, а именно, активностью слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , активностью IL-2 или активностью внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ . Такие варианты могут являться результатом, например, генетического полиморфизма или манипуляции человека. Биологически активные варианты слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  или любого из его компонентов (т.е. полипептид внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ , полипептид IL-2 или линкерная последовательность) будут характеризоваться по меньшей мере приблизительно 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичностью последовательности относительно аминокислотной последовательности нативного белка, что определяли с помощью программ и параметров выравнивания последовательностей, описанных в другом месте в настоящем документе. Биологически активный вариант белка может отличаться от такого белка на не более чем 1-15 аминокислотных остатков, не более чем 1-10, например, 6-10, не более чем 5, не более чем 4, 3, 2 или даже 1 аминокислотный остаток.

Белки можно изменить различными путями, включая в себя аминокислотные замены, делеции, усечения и вставки. Способы таких манипуляций, как правило, известны в настоящей области техники. Например, варианты аминокислотной последовательности внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ , полипептида IL-2, слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  или линкерные последовательности можно получить с помощью мутаций в ДНК. Способы мутагенеза и изменений нуклеотидных последовательностей хорошо известны в настоящей области техники. См., например, Kunkel (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:488-492; Kunkel *et al.* (1987) *Methods in Enzymol.* 154:367-382; патент США № 4873192; Walker and Gaastra, eds. (1983) *Techniques in Molecular Biology* (MacMillan Publishing Company, New York) и процитированные в них ссылки. Руководства в отношении соответствующих аминокислотных замен, которые не влияют на биологическую активность представляющего интерес белка, можно найти в модели Dayhoff *et al.* (1978) *Atlas of Protein Sequence and Structure* (Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.), включенный в настоящий документ посредством ссылки. Консервативные замены, такие как обмен одной аминокислоты на другую, характеризующуюся сходными свойствами, могут являться предпочтительными.

Таким образом, раскрытые в настоящем документе полинуклеотиды могут включать в себя встречающиеся в природе последовательности, "нативные" последовательности, а также мутантные формы. Аналогично, белки, используемые в способах согласно настоящему изобретению, включают в себя встречающиеся в природе белки, а также их вариации и модифицированные формы. Такие варианты будут продолжать обладать способностью осуществлять событие рекомбинации. Как правило, мутации, произведенные в полинуклеотиде, кодирующем вариантный полипептид, не должны помещать последовательность за пределы рамки считывания и/или создавать комплементарные области, которые могут производить вторичную структуру иРНК. См., публикацию заявки на выдачу европейского патента № 75444.

Вариантные полинуклеотиды и белки также включают в себя последовательности и белки, полученные из мутагенной и рекомбиногенной процедуры, такой как перестановка в ДНК. С помощью такой процедуры один или несколько различных кодирующих внеклеточных доменов IL-2R $\alpha$  или IL-2 последовательностей можно подвергнуть манипуляции для создания новых полипептидов внеклеточного домена IL-2R $\alpha$  или IL-2, обладающих требуемыми свойствами. Сходным образом, библиотеки рекомбинантных полинуклеотидов создают из популяции полинуклеотидов родственных последовательностей, содержащих области последовательностей, которые характеризуются существенной идентичностью последовательностей, и которые можно гомологично рекомбинировать *in vitro* или *in vivo*. Стратегии такой перестановки в ДНК известны в настоящей области техники. См., например, Stemmer (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:10747-10751; Stemmer (1994) *Nature* 370:389-391; Cramer *et al.* (1997) *Nature Biotech.* 15:436-438; Moore *et al.* (1997) *J. Mol. Biol.* 272:336-347; Zhang *et al.* (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:4504-4509; Cramer *et al.* (1998) *Nature* 391:288-291; и патенты США №№ 5605793 и 5837458.

### III. Полинуклеотиды, кодирующие слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$ , и способы получения

Композиции дополнительно включают в себя выделенные полинуклеотиды, который кодируют различные описанные в настоящем документе выше слитые белки и их варианты и фрагменты. Дополнительно раскрыты векторы и экспрессионные кассеты, содержащие полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. Экспрессионные

кассеты, как правило, будут включать в себя промотор, функционально связанный с полинуклеотидом и областью терминации транскрипции и трансляции.

Применение термина "полинуклеотид" не подразумевает ограничение настоящего изобретения полинуклеотидами, содержащими ДНК. Специалистам в настоящей области техники будет понятно, что полинуклеотиды могут содержать рибонуклеотиды и комбинации рибонуклеотидов и дезоксирибонуклеотидов. Такие дезоксирибонуклеотиды и рибонуклеотиды включают в себя как встречающиеся в природе молекулы, так и синтетические аналоги.

"Выделенный" или "очищенный" полинуклеотид или белок или его биологически активная часть по существу или главным образом не содержат компоненты, которые в норме сопровождают или взаимодействуют с полинуклеотидом или белком, обнаруженным в своем встречающемся в природе окружении. Таким образом, выделенный или очищенный полинуклеотид или белок по существу не содержит другой клеточный материал или среду культивирования, если он получен с помощью рекомбинантных техник, или по существу не содержит химические предшественники или другие химические средства, если его получают химически. Оптимально, если "выделенный" полинуклеотид не содержит последовательности (оптимально кодирующие белок последовательности), которые в природном состоянии фланкируют полинуклеотид (т.е. последовательности, расположенные на 5' и 3' концах полинуклеотида) в геномной ДНК организма, из которого получен полинуклеотид. Например, согласно различным вариантам осуществления выделенный полинуклеотид может содержать меньше чем приблизительно 5 т.п.н., 4 т.п.н., 3 т.п.н., 2 т.п.н., 1 т.п.н., 0.5 т.п.н. или 0.1 т.п.н. нуклеотидной последовательности, которая в природном состоянии фланкирует полинуклеотид в геномной ДНК клетки, из которой получен полинуклеотид. Белок, который по существу не содержит клеточный материал, включает в себя препараты белка, содержащие меньше чем приблизительно 30%, 20%, 10%, 5% или 1% (на сухую массу) белка-примеси. Если белок согласно настоящему изобретению или его биологически активная часть получены рекомбинантно, оптимально, чтобы среда культивирования представляла меньше чем приблизительно 30%, 20%, 10%, 5% или 1% (на сухую массу) химических предшественников или химических средств, не являющихся представляющим интерес белком.

Общепринятые техники молекулярной биологии, микробиологии и рекомбинантной ДНК, известные в настоящей области техники, можно использовать в настоящем документе. Такие техники в полной мере объяснены в литературе. См., например, Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (1989); "Current Protocols in Molecular Biology" Volumes I-III [Ausubel, R. M., ed. (1994)]; "Cell Biology: A Laboratory Handbook" Volumes I-III [J. E. Celis, ed. (1994)]; "Current Protocols in Immunology" Volumes I-III [Coligan, J. E., ed. (1994)]; "Oligonucleotide Synthesis" (M.J. Gait ed. 1984); "Nucleic Acid Hybridization" [B.D. Hames & S.J. Higgins eds. (1985)]; "Transcription And Translation" [B.D. Hames & S.J. Higgins, eds. (1984)]; "Animal Cell Culture" [R.I. Freshney, ed. (1986)]; "Immobilized Cells And Enzymes" [IRL Press, (1986)]; B. Perbal, "A Practical Guide To Molecular Cloning" (1984).

Кроме того, в настоящем документе предусмотрен вектор, который содержит вышеописанные полинуклеотиды, функционально связанные с промотором. Нуклеотидная последовательность является "функционально связанной" в контролирующей экспрессию последовательностью (например, промотором), если контролирующая экспрессию последовательность контролирует и регулирует транскрипцию и трансляцию указанной последовательности. Термин "функционально связанный" при ссылке на нуклеотидную последовательность, включает в себя наличие соответствующего старт-сигнала (например, ATG) перед подлежащей экспрессии нуклеотидной последовательностью и поддержание правильной рамки считывания для обеспечения экспрессии последовательности под контролем контролирующей экспрессию последовательности и получение требуемого продукта, кодируемого последовательностью. Если ген, который необходимо вставить в рекомбинантную молекулу нуклеиновой кислоты, не содержит соответствующий старт-сигнал, такой старт-сигнал можно ввести перед геном. "Вектор" представляет собой репликон, такой как плаزمид, фаг или космид, к которому можно прикрепить другой сегмент нуклеиновой кислоты так, чтобы привести к репликации прикрепленного сегмента. Промотор может представлять собой или может являться идентичным бактериальному, дрожжевому промотору, промотору насекомого или млекопитающего. Кроме того, вектор может представлять собой плазмиду, космиду, дрожжевую искусственную хромосому (YAC), бактериофаг или эукариотическую вирусную ДНК.

Можно использовать другие различные векторные остовы, известные в настоящей области техники как применимые для экспрессии белка. Такие векторы включают в себя без ограничения следующее: аденовирус, вакуолизирующий обезьяний вирус 40 (SV40), цитомегаловирус (CMV), вирус опухоли молочной железы мышей (MMTV), вирус мышиноного лейкоза Молони, системы доставки ДНК, т.е. липосомы и системы доставки экспрессионных плазмид. Кроме того, один класс векторов содержит элементы ДНК, происходящие из таких вирусов, как вирус папилломы крупного рогатого скота, полиомавирус, бакуловир, ретровирусы или вирус леса Семлики. Такие векторы можно получить коммерчески или осуществить их сборку из описанных последовательностей с помощью способов, хорошо известных в настоящей области техники.

В настоящем документе предусмотрена векторная система-хозяин для получения полипептида, которая содержит вектор подходящей клетки-хозяина. Подходящие клетки-хозяева включают в себя без ограничения прокариотические или эукариотические клетки, например, бактериальные клетки (включая в себя грамположительные клетки), дрожжевые клетки, грибковые клетки, клетки насекомых и клетки животных. Многочисленные клетки млекопитающих можно использовать в качестве хозяев, включая в себя без ограничения мышинные фибробласты NIH 3T3, клетки CHO, клетки HeLa, клетки Ltk<sup>-</sup> и т.д. Также можно использовать дополнительные клетки животных, такие как клетки R1.1, B-W и L-M, клетки почки африканской зеленой обезьяны (например, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40 и BMT10), клетки насекомых (например, Sf9) и клетки человека и растительные клетки в тканевой культуре.

Широкое разнообразие комбинаций хозяев/экспрессионных векторов можно использовать в экспрессии полинуклеотидных последовательностей, представленных в настоящем документе. Применимые экспрессионные векторы, например, могут состоять из сегментов хромосомных, нехромосомных и синтетических последовательностей ДНК. Подходящие векторы включают в себя производные SV40 и известные бактериальные плазмиды, например, плазмиды *E. coli* col E1, pCR1, pBR322, pMB9 и их производные, такие плазмиды, как RP4; фаговые ДНК, например, многочисленные производные фага X, например, NM989, и другие фаговые ДНК, например, ДНК M13 и одноцепочечная ДНК нитевидного фага; такие дрожжевые плазмиды, как плазида 21A или ее производные; векторы, применимые в эукариотических клетках, такие как векторы, применимые в клетках



насекомых или млекопитающих; векторы, полученные из комбинаций плазмид и фаговых ДНК, такие как плазмиды, которые были модифицированы для использования фаговой ДНК или других контролирующих экспрессию последовательностей; и подобное.

Любую из широкого разнообразия контролирующих экспрессию последовательностей (последовательностей, которые контролируют экспрессию нуклеотидной последовательности, функционально связанной с ней) можно использовать в указанных векторах для экспрессии полинуклеотидных последовательностей, предусмотренных в настоящем документе. Такие применимые контролирующие экспрессию последовательности включают в себя, например, ранние или поздние промоторы SV40, CMV, вируса осповакцины, полиомы или аденовируса, систему *lac*, систему *trp*, систему *TAC*, систему *TRC*, систему *LTR*, главные операторные и промоторные области фага *k*, контролирующие области оболочечного белка *fd*, промотор для 3-фосфоглицераткиназы или других гликолитических ферментов, промоторы кислой фосфатазы (например, *Pho5*), промоторы дрожжевых факторов  $\alpha$ -скречивания и другие последовательности, которые, как известно, контролируют экспрессию генов прокариотических или эукариотических клеток или их вирусов, и различные их комбинации.

Следует понимать, что не все векторы, контролирующие экспрессию последовательности и хозяева будут функционировать в равной степени хорошо для экспрессии полинуклеотидных последовательностей, предусмотренных в настоящем документе. Никогда все хозяева не будут функционировать в равной степени хорошо с одной и той же экспрессионной системой. Тем не менее, специалист в настоящей области техники сможет выбрать правильные векторы, контролирующие экспрессию последовательности и хозяев без чрезмерного экспериментирования для достижения требуемой экспрессии, не отклоняясь от объема настоящего изобретения. Например, в выборе вектора необходимо принимать во внимание хозяина, поскольку вектор должен в нем функционировать. Также необходимо учитывать число копий вектора, способность контролировать указанное число копий и экспрессию любых других белков, кодируемых вектором, таких как относящиеся к антибиотикам маркеры.

В выборе контролирующей экспрессию последовательности, как правило, будут учитывать разнообразные факторы. Они включают в себя, например, относительную

эффективность системы, ее способность осуществлять контроль и ее совместимость с конкретной нуклеотидной последовательностью или геном, подлежащим экспрессии, в частности, в отношении потенциальных вторичных структур. Подходящих одноклеточных хозяев будут выбирать, принимая во внимание, например, их совместимость с выбранным вектором, их характеристики секреции, их способность к правильной укладке белков и их требования к ферментации, а также токсичность в отношении хозяина продукта, кодируемого нуклеотидными последовательностями, подлежащими экспрессии, и простоту очистки продуктов экспрессии.

В получении экспрессионной кассеты можно провести манипуляции с различными полинуклеотидами так, чтобы обеспечить полинуклеотидные последовательности в правильной ориентации и, в соответствующей ситуации, в правильной рамке считывания. Для достижения указанного можно использовать адаптеры или линкеры для соединения полинуклеотидов, или можно применять другие манипуляции для обеспечения удобных сайтов рестрикции, удаления излишней ДНК, удаления сайтов рестрикции или подобного. Например, такие линкеры, как два глицина, можно добавить между полипептидами. Остатки метионина, кодируемые нуклеотидными последовательностями atg, можно добавить для обеспечения инициации транскрипции гена. С этой целью можно использовать *in vitro* мутагенез, восстановление праймера, рестрикцию, отжиг, повторные замены, например, транзиции и трансверсии.

Дополнительно предусмотрен способ получения полипептида, который предусматривает экспрессию полинуклеотида, кодирующего слитый белок, раскрытый в настоящем документе, в клетке-хозяине при подходящих условиях, обеспечивающих возможность получения полипептида, и выделение полипептида, полученного таким образом.

#### *IV. Способы применения*

Предусмотрены различные способы модулирования иммунного ответа. Используемый в настоящем документе термин "модулирование" включает в себя индукцию, ингибирование, потенцирование, повышения, увеличения или уменьшения данной активности или ответа.

Под "субъектом" подразумевают млекопитающих, например, приматов, людей, сельскохозяйственных и одомашненных животных, таких как без ограничения собаки, кошки, крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы и подобное. Согласно одному варианту осуществления субъект, подвергающийся лечению с помощью фармацевтических составов, предусмотренных в настоящем документе, представляет собой человека.

"Терапевтически эффективное количество" слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  относится к количеству слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , достаточному для того, чтобы вызвать требуемый биологический ответ. Специалисту в настоящей области техники будет понятно, что абсолютное количество конкретного слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , которое является эффективным, может варьировать в зависимости от таких факторов, как требуемый биологический конечный результат, подлежащий доставке слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$ , целевая клетка или ткань и подобное. Кроме того, специалисту в настоящей области техники будет понятно, что эффективное количество можно ввести в одной дозе или оно может быть достигнуто путем введения многократных доз (т.е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше доз).

#### *i. Способы увеличения иммунного ответа*

Предусмотрены различные способы увеличения иммунного ответа у субъекта. Такие способы предусматривают введение субъекту, нуждающемуся в увеличении иммунного ответа, терапевтически эффективного количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ . В связи с этим, согласно конкретным вариантам осуществления временное применение высоких доз IL-2 используют для стимуляции ответов иммунных эффекторов и клеток памяти.

Следует дополнительно отметить, что различные слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$  можно использовать в комбинации с антигеном для усиления иммунного ответа на антиген. Таким образом, слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  также можно использовать в качестве адъюванта вакцины для стимуляции клеточно-опосредованной иммунной памяти.

Например, слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  можно использовать для улучшения препарата вакцины. Таким образом, различные слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$  являются применимыми для увеличения эффективности противораковых вакцин или для вакцин, которые являются слабоиммуногенными. Дополнительно предусмотрены способы усиления эффективности или иммуногенности вакцины у субъекта или преодоления подавленного иммунного ответа

на вакцину у субъекта, включая в себя (i) введение субъекту терапевтически эффективного количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  и (ii) введение субъекту вакцины.

Под "вакциной" подразумевают композицию, применимую для стимуляции специфического иммунного ответа (или иммуногенного ответа) у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления иммуногенный ответ является защитным или обеспечивает защитный иммунитет. Например, в случае болезнетворного микроорганизма вакцина обеспечивает субъекту возможность лучше противостоять инфекции или прогрессированию заболевания, вызванного организмом, против которого направлена вакцина. Альтернативно, в случае злокачественной опухоли вакцина усиливает естественные защитные силы субъекта против злокачественных опухолей, которые уже развились. Указанные типы вакцин также могут предотвращать дальнейший рост существующих злокачественных опухолей, предотвращать рецидив получивших лечение злокачественных опухолей и/или устранять злокачественные клетки, не уничтоженные предыдущими видами лечения.

Репрезентативные вакцины включают в себя без ограничения вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, гепатита В, *Haemophilus influenzae* типа b, ветряной оспы, менингита, вируса иммунодефицита человека, туберкулеза, вируса Эпштейна-Барр, малярии, гепатита Е, лихорадки денге, ротавируса, герпеса, вируса папилломы человека и злокачественных опухолей. Представляющие интерес вакцины включают в себя две вакцины, которые получили лицензию Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для профилактики вирусных инфекций, которые могут привести к злокачественным опухолям: вакцина против гепатита В, которая предотвращает инфекцию вируса гепатита В, инфекционного агента, связанного со злокачественной опухолью печени (*MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 46:107-09, 1997); и Gardasil™, который предотвращает инфекцию двух типов вируса папилломы человека, которые вместе вызывают 70 % злокачественных опухолей шейки матки во всем мире (Speck and Tying, *Skin Therapy Lett.* 11:1-3, 2006). Другие представляющие интерес терапевтические вакцины включают в себя терапевтические вакцины для лечения злокачественной опухоли, злокачественной опухоли шейки матки, фолликулярной В-клеточной неходжкинской лимфомы,

злокачественной опухоли почек, меланомы кожи, меланомы сетчатки глаза, злокачественной опухоли предстательной железы и множественной миеломы.

Под "усилением эффективности" или "усилением иммуногенности" в отношении вакцины подразумевают улучшение результата лечения, например, согласно измерению изменения конкретной величины, например, увеличение или уменьшение конкретного параметра активности вакцины, связанного с защитным иммунитетом. Согласно одному варианту осуществления усиление относится по меньшей мере к 5%, 10%, 25%, 50%, 100% или больше чем 100% увеличению конкретного параметра. Согласно другому варианту осуществления усиление относится по меньшей мере к 5%, 10%, 25%, 50%, 100% или больше чем 100% уменьшению конкретного параметра. Согласно одному примеру усиление эффективности/иммуногенности вакцины относится к увеличению способности вакцины ингибировать или лечить прогрессирующее заболевание, такому как по меньшей мере 5%, 10%, 25%, 50%, 100% или больше чем 100% увеличению эффективности вакцины для указанной цели. Согласно дополнительному примеру усиление эффективности/иммуногенности вакцины относится к увеличению способности вакцины мобилизовать естественные защитные силы субъекта против злокачественных опухолей, которые уже развились, такому как по меньшей мере 5%, 10%, 25%, 50%, 100% или больше чем 100% увеличению эффективности вакцины для указанной цели.

Аналогично, под "преодолением подавленного иммунного ответа" в отношении вакцины подразумевают улучшение результата лечения, например, согласно измерению изменения конкретной величины, например, возвращение к ранее положительному значению конкретного параметра активности вакцины, связанного с защитным иммунитетом. Согласно одному варианту осуществления преодоление относится по меньшей мере к 5%, 10%, 25%, 50%, 100% или больше чем 100% увеличению конкретного параметра. Согласно одному примеру преодоление подавленного иммунного ответа на вакцину относится к возобновленной способности вакцины ингибировать или лечить прогрессирующее заболевание, такой как по меньшей мере 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, или больше чем 100% возобновление эффективности вакцины для указанной цели. Согласно дополнительному примеру преодоление подавленного иммунного ответа на вакцину относится к возобновленной способности вакцины мобилизовать естественные защитные силы субъекта против злокачественных опухолей, которые уже развились, такой как по

меньшей мере 25%, 50%, 100% или больше чем 100% возобновление эффективности вакцины для указанной цели.

Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевают количество, которое является применимым в лечении, профилактике или диагностике заболевания или состояния. Используемое в настоящем документе терапевтически эффективное количество слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  представляет собой количество, которое при введении субъекту является достаточным для достижения требуемого эффекта, такого как модулирование иммунного ответа у субъекта, не вызывая существенного цитотоксического эффекта у субъекта. Как указано выше, терапевтически эффективное количество слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  можно вводить субъекту для увеличения иммунного ответа, усиления иммунного ответа на антиген, усиления эффективности или иммуногенности вакцины у субъекта или преодоления подавленного иммунного ответа на вакцину. Эффективное количество слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , применимого для модулирования таких функций, будет зависеть от подлежащего лечению субъекта, тяжести повреждения и способа введения слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ . Иллюстративные дозы включают в себя приблизительно  $10^4$  - приблизительно  $10^7$  МЕ (международных единиц) активности IL-2 на организм взрослого человека, приблизительно  $10^4$  -  $10^5$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека, приблизительно  $10^5$  - приблизительно  $10^6$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека, приблизительно  $10^6$  - приблизительно  $10^7$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека. В других случаях терапевтически эффективная доза слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  составляет приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  100-кратная, составляет приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  10-кратная, приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  2-кратная, приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  20-кратная, приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  30-кратная, приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2 + 40-кратная, приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  50-кратная, приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  60-кратная, приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  70-кратная, приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  80-кратная или приблизительно  $10^5$  МЕ активности IL-2  $\pm$  90-кратная. Согласно конкретному неограничивающему варианту осуществления слитый белок IL-2 человека вводят в указанной дозировке.

Согласно одному варианту осуществления стандартный образец для мышинового слитого белка IL-2 представляет собой мышинный IL-2 от eBiosciences (№ по кат.: 14-8021).

Кратко, биоактивность мышинового IL-2 от eBioscience является следующей: значение ED50 указанного белка, измеряемое с помощью анализа клеточной пролиферации CTLL-2, меньше чем или равно 175 пг/мл. Это соответствует специфической активности, составляющей больше чем или равной  $5,7 \times 10^6$  единиц/мг.

Согласно другому варианту осуществления стандартный образец для слитого белка IL-2 человека представляет собой лекарственное средство IL-2 человека, альдеслейкин (Пролейкин) Таким образом, раскрытые в настоящем документе слитые белки IL-2 напрямую сравнивают со слитым белком с лекарственным средством IL-2, которое используют в низкодозовой или высокодозовой терапии IL-2. В определении активности IL-2 для IL-2 мыши и человека используют одинаковый анализ, и их активность в единицах/мг является сходной. В отношении лекарственного средства IL-2 человека, т.е. альдеслейкина (Пролейкина), стандартная величина количества IL-2 представляет собой Международные Единицы (МЕ, или IU), которые технически не представляют собой фиксированное количество, а количество, которое производит фиксированный эффект в конкретном анализе биологической активности, т.е. анализе пролиферации CTLL. На практике производство IL-2 стандартизовано, и существует превращение массой лекарственного средства в международные единицы. Оно представляет собой следующее: 1,1 мг IL-2 = 18 млн. МЕ (сокращенно 18 ММЕ).

Кроме того, следует понимать, что соответствующие дозы функционального средства зависят от эффективности активного средства в отношении активности, подлежащей модулированию. Такие соответствующие дозы можно определить с использованием анализов, описанных в настоящем документе. Кроме того, следует понимать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного субъекта-животного будет зависеть от разнообразных факторов, включая в себя активность используемого конкретного соединения, возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, время введения, путь введения, скорость выведения и/или любую комбинацию лекарственных средств.

Если введение осуществляют с целью лечения, введение может происходить либо для профилактической, либо для терапевтической цели. Если предусмотрено профилактическое введение, вещество вводят до какого-либо симптома. профилактическое введение вещества служит для предотвращения или ослабления какого-либо последующего

симптома. Если предусмотрено терапевтическое введение, вещество вводят при (или вскоре после) возникновения симптома. Терапевтическое введение вещества служит для ослабления любого существующего симптома.

Специалисту в настоящей области техники будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозировку, необходимую для эффективного лечения субъекта, включая в себя без ограничения тяжесть заболевания или нарушения, предыдущие виды лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие присутствующие заболевания. Более того, лечение субъекта с помощью терапевтически эффективного количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  может предусматривать однократное лечение или предпочтительно может предусматривать серию введений. Также следует понимать, что эффективная дозировка слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , используемого для лечения, может увеличиваться или уменьшаться с течением курса конкретного лечения. Изменения в дозировке могут являться результатом и становиться очевидными из результатов диагностических анализов, описанных в настоящем документе.

Терапевтически эффективные количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  можно определить с помощью исследований на животных. При использовании анализов на животных дозировку вводят для обеспечения целевой *in vivo* концентрации, аналогичной той, которая, как было показано, является эффективной в анализах на животных.

#### *ii. Способы уменьшения иммунного ответа*

Предусмотрены различные способы уменьшения иммунного ответа у субъекта. Такие способы предусматривают введение субъекту, нуждающемуся в уменьшении иммунного ответа, терапевтически эффективного количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ .

Большой интерес уделяется тому, как использовать подавляющую силу Treg для ингибирования нежелательных иммунных ответов. Данные, полученные на мыши и человеке, показали, что усиление передачи сигнала IL-2R с помощью низкой дозы IL-2 селективно стимулирует Treg и усиливает иммунные толерогенные механизмы. Предусмотренные в настоящем документе слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$  представляют новую и улучшенную форму IL-2, которая эффективнее усиливает Treg. Таким образом, слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$  можно вводить пациентам с аутоиммунными заболеваниями, хронической реакцией «трансплантат против хозяина», реакциями отторжения



трансплантата и другими состояниями, в которых целью является подавить аутореактивность.

Например, терапевтически эффективное количество слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , которое стимулирует иммунную толерантность, может найти применение, например, в лечении субъекта с аутоиммунным или воспалительным нарушением, включая в себя без ограничения отторжения трансплантатов и аллергии. Таким образом, согласно одному варианту осуществления предусмотрен способ лечения субъекта с аутоиммунным или воспалительным нарушением. Такой способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ .

Неограничивающие примеры аутоиммунных нарушений, которые можно лечить или предотвращать, включают в себя сахарный диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, глютеновую энтеропатию, системную красную волчанку, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит или системный склероз, реакцию «трансплантат против хозяина», вызванный HCV (вирус гепатита C) васкулит, гнездную алопецию или псориаз.

Дополнительные аутоиммунные заболевания включают в себя те, при которых, как показано, могут быть поражены Treg, и будут иметь благоприятный эффект от IL-2-зависимой стимуляции Treg. В этой связи, установили корреляцию однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в IL-2, IL-2R $\alpha$  или IL-2R13 в качестве фактора генетического риска сахарного диабета I типа, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, глютеновой энтеропатии, системной красной волчанки, ювенильного идиопатического артрита, болезни Крона, неспецифического язвенного колита и системного склероза. Исследования позволяют предположить, что генетический риск связан с уменьшенным количеством и/или активностью Treg. Кроме того, было показано, что низкодозовая терапия IL-2 благоприятна для пациентов с хронической реакцией ТПХ и вызванным HCV васкулитом. Таким образом, таким популяциям пациентов также можно вводить терапевтически эффективное количество слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ .

Согласно другим вариантам осуществления слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  можно использовать в комбинации с терапевтическим средством для снижения иммунного ответа на указанное средство (т.е. белок). Например, слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  можно использовать в комбинации с терапевтическим белком, который необходимо хронически

вводить субъекту. Таким образом, согласно конкретному варианту осуществления способ предусматривает введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства в комбинации со слитым белком IL-2/IL-2R $\alpha$ . Такие терапевтические средства включают в себя без ограничения цитокин, глюкокортикоид, антрациклин (например, доксорубицин или эпирубицин), фторхинолон (например, ципрофлоксацин), антифолат (например, метотрексат), антиметаболит (например, фторурацил), ингибитор топоизомеразы (например, камптотецин, иринотекан или этопозид), алкилирующее средство (например, циклофосфамид, ифосфамид, митолактол или мелфалан), антиандроген (например, флутамид), антиэстроген (например, тамоксифен), соединение платины (например, цисплатин), алкалоид барвинка (например, винорелбин, винбластин или виндезин) или ингибитор митоза (например, паклитаксел или доцетаксел).

Более того, терапевтически эффективное количество слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  можно дополнительно вводить в комбинированных видах терапий для увеличения Treg и толерантности. Такие комбинированные виды терапии могут содержать терапевтически эффективное количество слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  в комбинации с анти-TNF $\alpha$  или другими средствами для ингибирования воспалительных ответов.

Терапевтически эффективное количество слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , применимое для уменьшения иммунного ответа, будет зависеть от подлежащего лечению субъекта, тяжести поражения и способа введения слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ . Иллюстративные дозы включают в себя приблизительно  $10^3$  МЕ - приблизительно  $10^6$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека или приблизительно  $10^4$  МЕ - приблизительно  $10^6$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека. Иллюстративные дозы включают в себя приблизительно  $10^3$  - приблизительно  $10^6$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека, приблизительно  $10^3$  - приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека, приблизительно  $10^4$  - приблизительно  $10^6$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека, приблизительно  $10^4$  -  $10^5$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека, или приблизительно  $10^5$  - приблизительно  $10^6$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого человека. В других случаях терапевтически эффективная доза слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  составляет приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  100-кратная, составляет приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  10-кратная, приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  2-кратная, приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  20-кратная,

приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  30-кратная, приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  40-кратная, приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  50-кратная, приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  60-кратная, приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  70-кратная, приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  80-кратная или приблизительно  $10^4$  МЕ активности IL-2  $\pm$  90-кратная. Согласно конкретному неограничивающему варианту осуществления слитый белок IL-2 человека вводят в указанной дозировке.

Согласно одному варианту осуществления стандартный образец для мышинового слитого белка IL-2 представляет собой мышинный IL-2 от eBiosciences (№ по кат.: 14-8021). Кратко, биоактивность мышинового IL-2 от eBioscience является следующей: значение ED50 указанного белка, измеряемое с помощью анализа клеточной пролиферации CTLL-2, меньше чем или равно 175 пг/мл. Это соответствует специфической активности, составляющей больше чем или равной  $5,7 \times 10^6$  единиц/мг.

Согласно другому варианту осуществления стандартный образец для слитого белка IL-2 человека представляет собой лекарственное средство IL-2 человека, альдеслейкин (Пролейкин) Таким образом, раскрытые в настоящем документе слитые белки IL-2 напрямую сравнивают со слитым белком с лекарственным средством IL-2, которое используют в низкодозовой или высокодозовой терапии IL-2. В определении активности IL-2 для IL-2 мыши и человека используют одинаковый анализ, и их активность в единицах/мг является сходной. В отношении лекарственного средства IL-2 человека, т.е. альдеслейкина (Пролейкина), стандартная величина количества IL-2 представляет собой Международные Единицы (МЕ, или IU), которые технически не представляют собой фиксированное количество, а количество, которое производит фиксированный эффект в конкретном анализе биологической активности, т.е. анализе пролиферации CTLL. На практике производство IL-2 стандартизировано, и существует превращение массой лекарственного средства в международные единицы. Оно представляет собой следующее: 1,1 мг IL-2 = 18 млн. МЕ (сокращенно 18 ММЕ).

Кроме того, следует понимать, что соответствующие дозы функционального средства зависят от эффективности активного средства в отношении активности, подлежащей модулированию экспрессии или активности. Такие соответствующие дозы можно определить с использованием анализов, описанных в настоящем документе. Кроме того, следует понимать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного субъекта-

животного будет зависеть от разнообразных факторов, включая в себя активность используемого конкретного соединения, возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, время введения, путь введения, скорость выведения и/или любую комбинацию лекарственных средств.

Если введение осуществляют с целью лечения, введение может происходить либо для профилактической, либо для терапевтической цели. Если предусмотрено профилактическое введение, вещество вводят до какого-либо симптома. Профилактическое введение вещества служит для предотвращения или ослабления какого-либо возникающего впоследствии симптома. Если предусмотрено терапевтическое введение, вещество вводят при (или вскоре после) возникновения симптома. Терапевтическое введение вещества служит для ослабления любого существующего симптома.

Специалисту в настоящей области техники будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозировку, необходимую для эффективного лечения субъекта, включая в себя без ограничения тяжесть заболевания или нарушения, предыдущие виды лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие присутствующие заболевания. Более того, лечение субъекта с помощью терапевтически эффективного количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  может предусматривать однократное лечение или предпочтительно может предусматривать серию введений. Также следует понимать, что эффективная дозировка слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$ , используемого для лечения, может увеличиваться или уменьшаться с течением курса конкретного лечения. Изменения в дозировке могут являться результатом и становиться очевидными из результатов диагностических анализов, описанных в настоящем документе.

Терапевтически эффективные количества слитого белка IL-2/IL-2R $\alpha$  можно определить с помощью исследований на животных. При использовании анализов на животных дозировку вводят для обеспечения целевой концентрации в ткани, аналогичной той, которая, как было показано, является эффективной в анализах на животных.

### *iii. Фармацевтическая композиция*

Различные слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$ , раскрытые в настоящем документе (которые также в настоящем документе называют "активные соединения") можно ввести в фармацевтические композиции, подходящие для введения. Такие композиции, как правило,

содержат слитый белок и фармацевтически приемлемый носитель. Подразумевают, что используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает в себя любой и все растворители, дисперсионные среды, оболочки, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и подобное, совместимые с фармацевтическим введением. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в настоящей области техники. За исключением случаев, когда какая-либо общепринятая среда или средство являются несовместимыми с активным соединением, предусмотрено их применение в композициях. Дополнительные активные соединения также могут быть введены в композиции.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению составлен так, чтобы являться совместимой со своим путем введения. Примеры путей введения включают в себя парентеральный, например, внутривенный, интрадермальный, подкожный, пероральный (например, ингаляция), трансдермальный (местный) и трансмукозальный. Кроме того, может являться желательным введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции локально в область, нуждающуюся в лечении. Это можно достичь, например, путем локальной или региональной инфузии или перфузии во время операции, местного нанесения, инъекции, катетера, суппозитория или имплантата (например, имплантатов, образованных из пористых, непористых или гелеобразных материалов, включая в себя мембраны, такие как силиконовые мембраны или волокна), и подобное. Согласно другому варианту осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции доставляют в такой везикуле, как липосомы (см., например, Langer, *Science* 249:1527-33, 1990 и Treat *et al.*, в *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-65, 1989).

Согласно другому варианту осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции можно доставить в системе контролируемого высвобождения. Согласно одному примеру можно использовать насос (см., например, Langer, *Science* 249:1527-33, 1990; Sefton, *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 14:201-40, 1987; Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507-16, 1980; Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574-79, 1989). Согласно другому примеру можно использовать полимерные материалы (см., например, Levy *et al.*, *Science* 228:190-92, 1985; During *et al.*, *Ann. Neurol.* 25:351-56, 1989; Howard *et al.*, *J.*

*Neurosurg.* 71:105-12, 1989). Также можно использовать другие системы контролируемого высвобождения, такие как обсуждаемые Langer (*Science* 249:1527-33, 1990).

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, интрадермального или подкожного введения могут включать в себя следующие компоненты: такой стерильный разбавитель, как вода для инъекций, изотонический физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; такие антибактериальные средства, как бензиловый спирт или метилпарабены; такие антиоксиданты, как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; такие хелатирующие средства, как этилендиаминтетрауксусная кислота; такие буферы, как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно довести с помощью кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может содержаться в ампулах, одноразовых шприцах или содержащих многократные дозы флаконах, изготовленных из стекла или пластика.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекций, включают в себя стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Для внутривенного введения подходящие носители включают в себя физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, Sterophor ETA (BASF; Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях композиция должна являться стерильной и должна быть жидкой до той степени, чтобы существовала возможность легкого введения через шприц. Она должна быть стабильной при условиях производства и хранения, и необходимо предохранить ее от загрязняющего действия таких микроорганизмов, как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобное), и их подходящие смеси. Соответствующую текучесть можно поддержать, например, с использованием оболочки, такой как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с использованием поверхностно-активных веществ. Профилактику действия микроорганизмов можно достичь с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола,

фенола, аскорбиновой кислоты, тиомерсала и подобного. Во многих случаях предпочтительным является включение в композицию изотонических средств, например, сахаров, многоатомных спиртов, таких как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию средства, которое замедляет абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы можно получать путем введения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают с помощью введения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты, из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительные способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофилизацию, что дает на выходе порошок активного ингредиента вместе с любым дополнительным требуемым ингредиентом из его ранее стерилизованного фильтрованием раствора.

Для введения с помощью ингаляции соединения доставляют в форме аэрозольного спрея из контейнера под давлением или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, такой газ, как диоксид углерода, или ингалятор.

Системное введение можно осуществить с помощью трансмукозальных или трансдермальных средств. Для трансмукозального или трансдермального введения пенетранты, соответствующие тому барьеру, который необходимо преодолеть, используют в составе. Такие пенетранты, как правило, известны в настоящей области техники, и включают в себя, например, для трансмукозального введения детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществить посредством применения назальных спреев или суппозитория. Для трансдермального введения активные соединения вводят в состав мазей, бальзамов, гелей или кремов, как правило, известных в настоящей области техники. Соединения также можно получить в форме суппозитория (например, с такими общепринятыми основами для суппозитория, как масло какао и другие глицериды) или клизмы с удержанием для ректальной доставки.

Согласно одному варианту осуществления активные соединения получают вместе с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав контролируемого высвобождения, включая в себя имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэферы и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в настоящей области техники. Материалы также можно получить коммерчески от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (включая в себя липосомы, нацеленные на инфицированные клетки с помощью моноклональных антител к вирусным антигенам) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получать согласно способам, известным специалистам в настоящей области техники, например, как описано в патенте США № 4522811.

Особенно предпочтительным является введение пероральных или парентеральных композиций в состав формы дозированных единиц для простоты введения и однородности дозировки. Форма дозированных единиц, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, приемлемым в качестве однократных дозировок для субъекта, подлежащего лечению с помощью каждой единицы, содержащей заданное количество активного соединения, рассчитанное так, чтобы производить требуемый терапевтический эффект, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Характеристики форм дозированных единиц согласно настоящему изобретению продиктованы и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достичь, и ограничений, присущих области техники получения соединений, таких функциональное соединение для лечения индивидуумов.

Фармацевтические композиции могут содержаться в контейнере, упаковке или дозаторе вместе с инструкциями по введению.

#### *iv. Наборы*

Используемый в настоящем документе "набор" содержит слитый белок IL-2/IL-2R $\alpha$  для применения в модулировании иммунного ответа, согласно проведенному в другом



месте в настоящем документе описанию. Предусмотрено, что используемые в настоящем документе термины "набор" и "система" относятся по меньшей мере к одному или нескольким слитым белкам ПL-2/ПL-2R $\alpha$ , которые согласно конкретным вариантам осуществления находятся в комбинации с одним или несколькими типами элементов или компонентов (например, другие типы биохимических реагентов, контейнеры, упаковки, такие как упаковка, предусмотренная для коммерческого масштаба, инструкции по применению и подобное).

#### *V. Идентичность последовательностей*

Как описано выше, предусмотрены активные варианты и фрагменты слитых белков ПL-2/ПL-2R $\alpha$  или полинуклеотида, кодирующего их, включая в себя различные компоненты слитого белка ПL-2/ПL-2R $\alpha$ . Такие компоненты включают в себя ПL-2, внеклеточный домен ПL-2R $\alpha$ , линкерные последовательности или последовательность Kozak. Активность, сохраняемую активным вариантом или фрагментом слитого белка или данного компонента слитого белка, обсуждают более подробно в другом месте в настоящем документе.

Такие варианты могут характеризоваться по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности относительно данного эталонного полипептида или полинуклеотида. Фрагмент может содержать по меньшей мере 10, 20, 30, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000 непрерывных нуклеотидов данной эталонной нуклеотидной последовательности или вплоть до полной длины данной нуклеотидной эталонной последовательности; или фрагмент может содержать по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 непрерывных аминокислот или вплоть до полной длины данной эталонной полипептидной последовательности.

Используемый в настоящем документе термин "идентичность последовательности" или "идентичность" в контексте двух полинуклеотидов или полипептидных последовательностей делает ссылку на остатки в двух последовательностях, которые являются одинаковыми при выравнивании для максимального соответствия в заданном окне сравнения. Если используют процентное отношение идентичности последовательностей со ссылкой на белки, принято, что положения остатков, которые не являются идентичными, часто отличаются на консервативные аминокислотные замены, при

которых аминокислотные остатки заменены другими аминокислотными остатками со сходными химическими свойствами (например, заряд или гидрофобность), и, следовательно, они не изменяют функциональные свойства молекулы. Если последовательности отличаются на консервативные замены, процентное отношение идентичности последовательности можно увеличить, чтобы скорректировать относительно консервативной природы замены. Считают, что последовательности, которые отличаются на такие консервативные замены, характеризуются "сходством последовательностей" или "сходством". Средства для осуществления такой корректировки хорошо известны специалистам в настоящей области техники. Как правило, они предусматривают присвоение балла консервативной замене как частичному несовпадению, а не полному, тем самым увеличивая процентное отношение идентичности последовательности. Таким образом, например, если идентичной аминокислоте присваивают балл 1, а некогервативной замене присваивают балл 0, консервативной замене присваивают балл от 0 до 1. Баллы консервативных замен рассчитывают, например, как предусмотрено в программе PC/GENE (Intelligenetics, Маунтин-Вью, Калифорния).

Используемый в настоящем документе термин "процентное отношение идентичности последовательности" означает величину, определяемую путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в пределах окна сравнения, причем часть полинуклеотидной последовательности в окне сравнения может содержать вставки или делеции (т.е., пробелы) по сравнению с эталонной последовательностью (которая не содержит вставки или делеции) для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процентное отношение рассчитывают путем определения числа положений, в которых идентичное нуклеиновокислотное основание или аминокислотный остаток присутствуют в обеих последовательностях для получения числа совпадающих положений, деля числа совпадающих положений на общее число положений в окне сравнения, и умножая результат на 100 для получения процентного отношения идентичности последовательностей.

Если не указано иное, предусмотренные в настоящем документе значения идентичности/сходства последовательностей относятся к значению, полученному с использованием GAP версии 10 с использованием следующих параметров: % идентичности и % сходства для нуклеотидной последовательности с использованием штрафа за открытие делеции, составляющим 50, и штрафа за удлинение делеции, составляющего 3, и матрицы

замен `nwsgapdna.cmp`; % идентичности и % сходства для аминокислотной последовательности с использованием штрафа за открытие делеции, составляющим 8, и штрафа за удлинение делеции, составляющего 2, и матрицы замен BLOSUM62; или любой эквивалентной ей программы. Под "эквивалентной программой" подразумевают любую программу сравнения последовательностей, которая для любых двух исследуемых последовательностей образует выравнивание, характеризующееся идентичными совпадениями нуклеотидов или аминокислотных остатков и идентичным процентным отношением идентичности последовательности по сравнению с соответствующим выравниванием, созданным с помощью GAP версии 10.

Используемые в настоящем документе формы единственного числа включают в себя ссылки на формы множественного числа, если только в контексте ясно не указано иное. Аналогично, подразумевают, что слово "или" включает в себя "и", если только в контексте ясно не указано иное. Кроме того, следует понимать, что все размеры оснований или размеры аминокислот и все значения молекулярного веса или молекулярной массы, приведенные для нуклеиновых кислот или полипептидов, являются приблизительными и предусмотрены для описания.

Объект настоящего раскрытия дополнительно проиллюстрирован следующими неограничивающими примерам.

#### Экспериментальная часть

IL-2 представляет собой биологическое средство, которое использовали в попытках стимулировать иммунные ответы у пациентов со злокачественными опухолями и ВИЧ/СПИД. В последнее время пониженные дозы IL-2 использовали для селективной стимуляции толерантности для подавления нежелательных иммунных ответов, связанных с похожей на аутоиммунную атакой собственных тканей. Важно, что эти пониженные дозы IL-2 не продемонстрировали никаких признаков усиления или повторной активации аутореактивных Т-клеток. Тем не менее, IL-2 характеризуется важными недостатками в качестве терапевтического средства, включая в себя очень короткий период полужизни *in vivo*, который ограничивает его эффективность, и токсичность в высоких дозах. По этим причинам необходимы новые биологические средства на основе IL-2, характеризующиеся улучшенной фармакокинетикой и продолжительностью ответов для применения 1) в

терапии на основе низких доз IL-2 для стимуляции регуляторных Т-клеток (Treg) и иммунной толерантности и 2) в адьювантной терапии с помощью повышенных доз для стимуляции иммунных ответов и памяти. Для достижения указанных целей разработали слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$ , причем указанные слияния разработали для увеличения доступности IL-2 путем увеличения стойкой стимуляции IL-2 несущих IL-2R лимфоцитов *in vivo*. Указанные слияния состоят из следующих сконструированных белков (фиг. 1): 1) лидерная последовательность IL-2, которая содержит оптимизированную последовательность Kozak для эффективной трансляции; 2) полноразмерная последовательность IL-2; 3) глициновая или глицин/сериновая линкерная последовательность изменяющейся длины; 4) кодирующая последовательность экспрессированного внеклеточного домена IL-2R $\alpha$ ; 5) глициновый спейсер из 2 аминокислот; 6) полигистидиновая область из шести аминокислот для очистки; и 7) два терминирующих кодона. Расчетные белковые последовательности из указанных кДНК мыши и человека показаны для слитых белков IL-2/(GlySer)/IL-2R $\alpha$  на фиг. 2А и фиг. 2В, соответственно. Указанные кДНК клонировали экспрессионный вектор в pCIneo и использовали для экспрессии указанных слитых белков в клетках COST. Анализ культуральных супернатантов показал, что каждый мышинный слитый белок проявлял биоактивность IL-2 *in vitro*, при этом оптимальная активность связана со слитым белком IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  (фиг. 3А). Соответственно, включение антитела к IL-2 в указанный биоанализ полностью ингибировало пролиферацию (фиг. 3В). Большие количества IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  и IL-2/(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>/IL-2R $\alpha$  получали после экспрессии в клетках CHO и очищения с помощью аффинной хроматографии посредством связывания метки 6x His слитого белка с иммобилизированным никелем. Мышиный слитый белок IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  показал большую биоактивность IL-2, чем IL-2/(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>/IL-2R $\alpha$  (фиг. 4А) даже несмотря на то, что оба слитых белка аналогично ингибировали связывание двух антител к IL2R $\alpha$  (PC61 и 7D4) (фиг. 4В) с клетками, экспрессирующими IL-2R $\alpha$ , подтверждая большую активность IL-2 в ассоциации с первым слитым белком. Ингибирование связывания PC61 и 7D4 также указывает на то, что часть IL-2R $\alpha$  слитого белка сохраняла достаточную третичную структуру для связывания указанных антител. Тем не менее, указанные слитые белки не ингибировали связывание моноклонального антитела (3С7), направленного на сайт связывания IL-2 IL-2R $\alpha$ , с клетками, экспрессирующими IL-2R $\alpha$ . Этот

результат показывает, что IL-2 в слитом белке IL-2/IL-2R $\alpha$  находится пространственно близко к сайту связывания IL-2R $\alpha$  (фиг. 5). Анализ вестерн-блоттинг указанных слитых белков показал, что IL-2/IL-2R $\alpha$  составлял 55-65 кДа, с несколько большей подвижностью при невосстанавливающем условии, и что он являлся приблизительно на 15 кДа больше, чем наблюдалось для растворимого IL-2R $\alpha$  (фиг. 6A). Соответственно, прямой анализ очищенного мышинового IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  с помощью SDS-PAGE соответствовал гетерогенному мономерному белку 55-65 кДа (фиг. 6B), что представляет собой расчетный размер для слитой молекулы IL-2 (15 кДа) и IL-2R $\alpha$  (40-50 кДа) (фиг. 6), где IL-2R $\alpha$  показывал гетерогенность размера вследствие обширного варибельного гликозилирования (Malek and Korty, *J Immunol.* 136:4092-4098, 1986). Немедленное следствие IL-2-зависимой передачи сигнала представляет собой фосфорилирование тирозина STATs (pSTATs). Лечение мышей с помощью мышинового IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  привело к обширной и селективной активации pSTATs в Treg через 30 мин после лечения (фиг. 7). Исследования зависимости ответа от дозы показали, что мышиный IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  влиял на число ключевых активностей Treg *in vivo* (фиг. 8). Указанные эффекты на Treg включали в себя следующее: увеличенная репрезентация (фиг. 8A) и количество (не показано) Treg в CD4<sup>+</sup> Т-клеточном компартменте; положительная регуляция IL-2-зависимого CD25 (фиг. 8B); увеличенная пролиферация, что оценивали по экспрессии пролиферативного маркера Ki67 (фиг. 8C); и увеличенная фракция IL-2-зависимого терминально-дифференцированного подкласса Treg Klrp1<sup>+</sup> (фиг. 8D). Указанные эффекты являлись наиболее выраженными для Treg в селезенке и воспаленной поджелудочной железе не страдающих ожирением диабетических мышей (NOD). 1000 единиц активности IL-2 согласно измерению в стандартном биоанализе CTLL IL-2, ассоциированной с IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$ , показали сниженные, но легко измеряемые эффекты на Treg (фиг. 8). Мышей C57/BL6, получивших лечение с помощью IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  (2000 единиц активности IL-2) сравнивали с мышами, которые получали рекомбинантный IL-2 (25000 единиц) или агонистические комплексы IL-2/антитело к IL-2 (IL2/IC) (10000 единиц активности IL-2) (фиг. 9). IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  являлся намного более эффективным, чем рекомбинантный IL-2, и немного более эффективным, чем IL2/IC в индукции стойкого усиления Treg и связанных свойств (фиг. 9). Указанные увеличения толерогенных Treg происходили при 5- и 12,5-кратных пониженных уровнях активности IL-2 по сравнению с IL2/IC и рекомбинантным

IL-2, соответственно. Рассматривая IL-2-зависимую активацию pSTAT5 в Treg напрямую *ex vivo* (фиг. 9), указанные данные позволяют предположить, что биологический период полужизни составлял приблизительно 72 ч для IL-2/IL-2R $\alpha$ . Преддиабетических мышей NOD подвергали короткому курсу лечения с помощью низких количеств IL-2/IL-2R $\alpha$  (фиг. 10). Отсрочку возникновения диабета наблюдали у тех мышей, которые получали лечение с помощью 800 Ед активности IL-2, связанной с IL-2/IL-2R $\alpha$ . В отношении иммунитета применение однократной высокой дозы IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  (12000 Ед активности IL-2) также впоследствии стимулировало CD8<sup>+</sup> Т-клеточные ответы, особенно длительно живущие клетки памяти (фиг. 11). Вначале после иммунизации (28 день) CD44<sup>hi</sup> CD62L<sup>lo</sup> CD127<sup>hi</sup> клетки эффекторной памяти (EM) доминировали в пуле клеток памяти; тем не менее, с течением времени CD44<sup>hi</sup> CD62L<sup>hi</sup> CD127<sup>hi</sup> клетки центральной памяти (CM) увеличивались и клетки CM доминировали в пуле памяти чрез 202 дней после иммунизации (фиг. 12). Таким образом, IL-2/(Gly<sub>3</sub>Ser)<sub>3</sub>/IL-2R $\alpha$  функционирует аналогичным рекомбинантному IL-2 образом со стимуляцией толерогенных и подавляющих иммунитет Treg и иммунитета посредством увеличения ответов эффекторных Т-клеток памяти, но он проявляет улучшенную фармакокинетику путем доставки таких ответов: 1) при пониженных эффективных уровнях активности IL-2; 2) с более стойкими биологическими ответами; и 3) сохраняя иерархию с Treg, чувствительными к более низким дозам, чем эффекторные Т-клетки памяти. Указанные данные поддерживают представление о том, что слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$  представляют улучшенный и новый класс лекарственных средств для доставки активности IL-2 для селективной стимуляции иммунной толерантности или иммунной памяти при введении в правильной дозе и согласно правильной схеме.

Кроме того, получают слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$ , которые содержат IL-2 человека и IL-2R $\alpha$  человека (фиг. 1, фиг. 2B). Указанные кДНК экспрессировали в клетках CHO и секретированные слитые белки очищали на аффинной хроматографии с использованием никеля на основе метки бх-His. Слитые белки варьировали по длине глицин/сериновых линкеров аналогично тем, которые использовали для мышинных IL-2/IL-2R $\alpha$ . Все 4 полученных слитых белка IL-2/IL-2R $\alpha$  человека проявляли биоактивность IL-2 с использованием анализа мышинового CTLL (фиг. 13A). Анализ вестерн-блоттинг подтвердил, что IL-2/IL-2R $\alpha$  человека также показал гетерологичную полосу между 55-60 кДа (фиг. 13B), что согласуется с высокогликозилированными молекулами, предполагаемыми для IL-

2, связанного с IL-2R $\alpha$ . Слитые белки IL-2/IL-2R $\alpha$  с (G<sub>3</sub>S)<sub>3</sub> и особенно (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> линкерами могут характеризоваться большей активностью, поскольку наблюдалось меньше слитого белка, даже если эквивалентное количество активности IL-2 загружали на каждую дорожку (фиг. 13B). Способность слитого белка ингибировать связывание моноклональных антител к IL-2R $\alpha$ , M-A257 и BC96, с клетками, несущими IL-2R $\alpha$  человека, указывает на то, что IL-2R $\alpha$  слитого белка сохранял достаточную третичную структуру для связывания с указанными антителами (фиг. 14). Тем не менее, указанные слитые белки лишь частично ингибировали связывание моноклонального антитела (BC96), направленного на сайт связывания IL-2 IL-2R $\alpha$ , указывая на то, что IL-2 в слитом белке IL-2/IL-2R $\alpha$  расположен пространственно близко к сайту связывания IL-2R $\alpha$ . Более того, авторы настоящего изобретения оценили специфическую активность слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$  мыши и человека, содержащих линкер (G<sub>3</sub>S)<sub>3</sub>, составляющую 80 и 2000 пМ, соответственно, для 1 Ед/мл биоактивности IL-2. Указанные значения намного превышают активность рекомбинантного IL-2, которая составляет 10 пМ для 1 Ед/мл. Различия в активностях между IL-2/IL-2R $\alpha$  человека и мыши по меньшей мере частично объясняют относительной неэффективностью слитого белка человека в поддержании пролиферации мышечных клеток STLL в биоанализе по сравнению с мышечными слитыми белками или рекомбинантным IL-2 мыши и человека (не показано). Указанные относительно низкие специфические активности и результаты блокирования антителом (фиг. 5 и фиг. 12) указывают на возможность существования специфического внутримолекулярного взаимодействия между IL-2 и IL-2R $\alpha$  в пределах слитого белка, которое ограничивает количество IL-2 в слитом белке для стимуляции клеток, несущих IL-2R. Для прямого анализа этой точки зрения два остатка аргинина в сайте связывания IL-2 IL-2R $\alpha$  человека (см. Robb *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:5654-5658, 1988) подвергали мутации до треонина и серина. Авторы настоящего изобретения обнаружили намного большую биоактивность, связанную с указанными мутантными слитыми белками IL-2R (фиг. 15); оценили, что специфическая активность мутированных слитых белков IL-2/IL-2R $\alpha$  составляла приблизительно 5 пМ для 1 Ед/мл активности IL-2, значения, очень сходного с рекомбинантным IL-2. Таким образом, эти данные указывают на то, что IL-2/IL-2R $\alpha$  человека является биологически активным, и полагают, что одним специфическим механизмом действия, который обуславливает пролонгированную активность IL-2 в указанных слитых белках, является конкурентное

взаимодействие между фрагментом IL-2 с областью связывания IL-2 IL-2R $\alpha$  слитого белка и с клетками, которые экспрессируют IL-2R.



Таблица 1. Краткое раскрытие последовательностей

SEQ ID NO	AA/NT	Источник	Описание	
1	AA	Человек	Непроцессированный IL-2-	Регистрационный номер GenBank AAB46883 IL-2 myrmqlisci alsalvtns aptssstkt qlqlehlld lqmilnginn yknpkltrmtfkfypmkka telkhlqcle eelkpleevl nlaqsknfhl rprdlisin viveikgsettfmceyade tativeflnr witfcqsiis tlt
2	AA	Человек	IL-2 – зрелая форма	GenBank AAB46883 с удаленными первыми 20 aa aptssstkt qlqlehlld lqmilnginn yknpkltrmtfkfypmkka telkhlqcle eelkpleevl nlaqsknfhl rprdlisin viveikgse ttfmceyade tativeflnr witfcqsiis tlt
3	AA	Мышь	Непроцессированный IL-2	Регистрационный номер P04351  MYSMQLASCV TLTLVLLVNS APTSSSTSSS TAEAQQQQQQ QQQQQHLEQ LLMDLQELLS RMENYRNKL PRMLTFKYL PKQATELKDL QCLEDELGPL RHVLDLTQSK SFQLEDAENF ISNIRVTVVK LKGS DNTFEC QFDESATVV DFLRRWIAFC QSIISTSPQ
4	AA	Мышь	Зрелая форма IL-2	Зрелая форма регистрационного номера P04351  MYSMQLASCV TLTLVLLVNS APTSSSTSSS TAEAQQQQQQ QQQQQHLEQ LLMDLQELLS RMENYRNKL PRMLTFKYL PKQATELKDL QCLEDELGPL RHVLDLTQSK SFQLEDAENF ISNIRVTVVK LKGS DNTFEC QFDESATVV DFLRRWIAFC QSIISTSPQ
5	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2R $\alpha$	Регистрационный номер Genebank NP_000408.1 mdsyllmvgf Itfivpvcgq aelcdddppe iphatfkama ykegtmlnce ckrgfrriksglymlctgn sshsswdnqc qctssatnt tkqvtpqpee qkerkttemq spmqpvdqaslpghcreppp weneateriy hfvvgmvyv qcvqgyralh rgpaesvckm thgktrwtppqlctgemet sqfpgeekpq aspegrpese tscvtttdf qiqtemaatm etsiftteyqvavagcvfll isvllsglt wqrrqrksrr ti
6	AA	Человек	Зрелая форма IL-2R $\alpha$	Первые 1-21 AA, удаленные из NP_000408.1 elcdddppe iphatfkama ykegtmlnce ckrgfrriksglymlctgn sshsswdnqc qctssatnt tkqvtpqpee qkerkttemq spmqpvdqas lpghcreppp weneateriy hfvvgmvyv qcvqgyralh rgpaesvckm thgktrwtppqlctgemet sqfpgeekpq aspegrpese tscvtttdf qiqtemaatm etsiftteyqvavagcvfll isvllsglt wqrrqrksrr ti
7	AA	Человек	Зрелая форма внеклеточного домена IL-2R $\alpha$	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGN SSHSSWDNQCQCTSSATRNNTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVD QASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCQGYRALHRGPA ESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGECKPQASPEGRPESETS CLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
8	AA	Мышь	Непроцессированная форма IL-2R $\alpha$	Регистрационный номер NP_032393.3 meprrllmvgf lsltivpvcgq aelcldppe vnatfkals ykngtilnce ckrgfrrikelvymrcigns wssncqctsn shdksrkqvt aqlehqkeq tttdmqkptq smhqenltghcrepppwkhe dskriyhve gqsvhyecip gykalqrgpa isickmckgk tgwtppqlctvderehrfl aseesqsrn sspesetscp ittdfpqpt ettamtetfv Itmeykvavascfllisillsgltwqhr wrksrtti
9	AA	Мышь	Зрелая форма IL-2R $\alpha$	aa 1-21, удаленные из регистрационного номера NP_032393.3 elcldppe vnatfkals ykngtilnce ckrgfrrike lvyymrcigns wssncqctsn shdksrkqvt aqlehqkeq tttdmqkptq smhqenltgh crepppwkhe dskriyhve gqsvhyecip gykalqrgpa isickmckgk tgwtppqlct vderehrfl aseesqsrn sspesetscp ittdfpqpt ettamtetfv Itmeykvava scfllisil lsgltwqhr wrksrtti

10	AA	Мышь	Зрелая форма внеклеточного домена IL-2R $\alpha$	elclydpe vpmatfkals ykngtilnce ckrgrfrlke lvymrcigns wssncqctsn shdksrkqvt aqlehqkeqq tttmqkptq smhqneltgh crepppwkhe dskriyhve gqsvhyecip gykalqrgpa isickmckgk tgwtqpqltc vderehrfl aseesqgsrn sspesetscp ittdfpqpt ettamtetfv ltmeyk
11	AA		линкер (Gly3Ser)4	GGGGGGGGGGGGGGGGGG
12	AA		линкер (Gly3Ser)2	GGGGGGGG
13	AA		линкер (Gly3Ser)3	GGGGGGGGGGGG
14	AA		(Gly3Ser)5	GGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
15	AA		линкер Gly3	GGG
16	AA	Мышь	Зрелая форма IL-2 (Gly4Ser)4-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	APTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFLEDAE NFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGGGGGGGGGGGGGGGGGSELCLYDPPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQEQQT TTDMMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHRFLASE ESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
17	AA	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly4Ser)4-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFLEDAE NFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGGGGGGGGGGGGGGGGGSELCLYDPPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQEQQT TTDMMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHRFLASE ESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
18	AA	Мышь	Зрелая форма IL-2 (Gly4Ser)5-внеклеточный домен IL-2 R $\alpha$	APTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFLEDAE NFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGGGGGGGGGGGGGGGGGSELCLYDPPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQEQQT TTDMMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
19	AA	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly4Ser)5-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFLEDAE NFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGGGGGGGGGGGGGGGGGSELCLYDPPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQEQQT TTDMMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
20	AA	Мышь	Зрелая форма IL-2 (Gly3Ser)4-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	APTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFLEDAE NFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGGGGGGGGGGGGGGGGGSELCLYDPPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQEQQT TTDMMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
21	AA	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)4-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFLEDAE NFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGGGGGGGGGGGGGGGGGSELCLYDPPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQEQQT TTDMMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQP

				QLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTE TFVLTMEYK
22	AA	Человек	Зрелая форма IL-2 (Gly4Ser)4- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFFKPYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCCQTSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPV DQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGP AESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEKQPASPEGRPESET SCLVTITDFQ1QTEMAATMETSIFTTEYQ
23	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly4Ser)4- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFFKPYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMN NCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQTSATRNTTKQVT PQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFV VGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEME TSQFPGEKQPASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY Q
24	AA	Человек	Зрелая форма IL-2 (Gly3Ser)4- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFFKPYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSELCD DDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHS SWDNQCCQTSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQAS LPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVC KMTGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEKQPASPEGRPESETSCLVTT TDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
25	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)4- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFFKPYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQTSATRNTTKQVTPQPEE QKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQ MVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQF PGEKQPASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
26	AA	Человек	Зрелая форма IL-2 (Gly3Ser)3- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFFKPYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSELCDDDPP EIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD NQCCQTSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGH CREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMT HGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEKQPASPEGRPESETSCLVITTF QIQTEMAATMETSIFTTEYQ
27	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)3- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFFKPYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFR IKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQTSATRNTTKQVTPQPEEQKE RKT TEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQ VQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEK QPASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
28	NT	Человек	Лидерная оптимизированная последовательность Kozak IL-2	gccaccATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCACTTGCACTAAGTCTTG CACTTGTCACAAACAGT
29	NT	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly4Ser)4- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTGACATTGACACTTGTGCTC CTGTGCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCTACTTCAAGCTCTACAGCG GAAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGC AG CAGCTGTTGATGGACTACAGGAGCTCCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAAACTCCCAAGGATGCTCACCTTCAAATTTTACTT GCCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCACTGCTAGAGATG AACTTGGACTCTGCGGCATGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAGC

				<p>TTTCAATTGGAAGATGCTGAGAATTCATCAGCAATATCAGAGTAACT          GTTGTA AAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA          TGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTCTGAGGAGATGGATAGCCT          TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAggtggaggtggatctggtgg          aggtggatcaggtggaggtggatccggtggaggtggatctGAAC TGTGTCTGTATG          ACCCACCCGAGGTC CCAATGCCACATTCAAAGCCCTCTCTACAAGA          ACGGCACCATCCTAAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTTCCGAAGACTA          AAGGAATTGGTCTATATGCGTTGCTTAGGAACTCCTGGAGCAGCAA          CTGCCAGTGCACCACTCCCATGACAAATCGAGAAAGCAAGTTA          CAGCTCAACTGAACACCAGAAAGAGCAAAACCACAACAGACATG          CAGAAG CCAACACAGTCTATGCACCAAG AG AACCTTACAG GTCAGT          CAG GGAGCCACCTCCTTGAAACATGAAGATTCCAAGAGAATCTATC          ATTTCTGTGGAAAGACAGAGTGTTCACTACGAGTGATTCCGGGATAC          AAGGCTCACAGAGAGTCTGTATTAGCATCTGCAAGATGAAGTG          TGGGAAAACGGGGTGGACTCAGCCCCAGCTCACATGTGTAGATGAA          AGAGAACACCACCGATTTCTGGCTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCA          GAAATCTTCTCCCGAGAGTGAGACTTCTGCCCATAAACCACACAG          ACTTCCACAACCCACAGAAACA ACTGCAATGACGGAGACATTTGTG          CTCACAATGGAGTATAAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATA          A</p>
30	NT	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser) <sub>4</sub> -внеклеточный домен IL-2 R $\alpha$	<p>ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTACATTGACACTTGTGCTC          CTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCTACTTCAAGCTCTACAGCG          GAAGCACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACCTGG          AGCAGCTGTTGATGGACTACAGGAGCTCTGAGCAGGATGGAGAA          TTACAGGAACCTGAAACTCCCCAGGATGCTCACCTTCAAATTTACT          GCCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATTTCAAGTGCCTAGAAGATG          AACTTGGACCTCTGCGCATGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAGC          TTTCAATTGGAAGATGCTGAGAATTCATCAGCAATATCAGAGTAACT          GTTGTA AAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA          TGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTCTGAGGAGATGGATAGCCT          TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAggtggaggttctggtggaggt          tcaggtggaggttcgggtggaggttctGAAC TGTGTGTATGACCCACCCGAG          GTCCCAATGCCACATTCAAAGCCCTCTCTACAAGAACGGCACCATC          TAAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTTCCGAAGACTAAAGGAATTGGT          CTATATGCGTTGCTTAGGAACTCCTGGAGCAGCAACTGCCAGTGCA          CCAGCAACTCCCATGACAAATCGAGAAAGCAAGTTACAGCTCAACT          GAACACCAGAAAGAGCAACAACCAACAGACATGCAGAAGCCAA          CACAGTCTATGCCAAAGAGAACCTTACAGGTCACTGCAGGGAGCCA          CCTCCTTGAAACATGAAGATTCCAAGAGAATCTATCTTTCTGTGGAA          GGACAGAGTGTTCACTACGAGTGATTCCGGGATACAAGGCTCTACA          GAGAGGTCCTGCTATTAGCATCTGCAAGATGAAGTGTGGGAAAACG          GGGTGGACTCAGCCCCAGCTCACATGTGTAGATGAAAGAGAACACC          ACCGATTTCTGGCTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCAGAAATCTTCT          CCGGAGAGTGAGACTTCTGCCCATAAACCACACAGACTTCCACAA          CCCACAGAAACA ACTGCAATGACGGAGACATTTGTGCTCACAATGGA          GTATAAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA</p>



33	NT	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3 Ser)4-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTTACAAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTGAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAG AACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACATAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACTGACTgggtggagggttctggggagggt tcagggtggagggttcgggtggagggttctGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGA GATCCACACGCCACATTCAAAGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCA TGTTGAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGCAGAATAAAAAGCGG GTCACCTATATGCTCTGTACAGGAACTCTAGCCACTCGTCTGGGA CAACCAATGTCATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACACAACGAAAC AAGTGACACCTCAACCTGAAGAACAGAAAAGAAAAGAAAACACAGA AATGCAAAGTCCAATGACGCCAGTGGACCAAGCGAGCCTCCAGGTC ACTGCAGGGAACCTCCACCATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAAT TTATCATTTCTGTGGTGGGGCAGATGGTTATTATCAGTGCCTCCAGG GATACAGGGCTTACACAGAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATG ACCCAGGGGAAGACAAGGTGGACCCAGCCCAGCTCATATGCACAG GTGAAATGGAGACCAAGTCAAGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGC AAGCCCCGAAGGCCGTCCTGAGAGTGAAGTCTCTGCCTCGTCACAA CAACAGATTTCAAATACAGACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACG TCCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCAC TAATAA
34	NT	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3 Ser)3-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTTACAAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTGAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAAGTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACATAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACTGACTgggtggagggttctggggagggt tcagggtggagggttcGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCACA CGCCACATTCAAAGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACT GTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTAT ATGCTCTGTACAGGAACTCTAGCCACTCGTCTGGGACAACCAATG TCAATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACAC CTCAACCTGAAGAACAGAAAAGAAAAGAAAACACAGAAATGCAAAAG TCCAATGCAGCCAGTGGACCAAGCGAGCCTCCAGGTCAGTGCAGGG AACCTCCACCATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAAATTTATCATTTT GTGGTGGGGCAGATGGTTTATTATCAGTGCCTCCAGGGATACAGGG CTCTACACAGAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGG AAGACAAGGTGGACCCAGCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGG AGACCAGTCAAGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGA AGGCCGTCCTGAGAGTGAAGTCTCTGCCTCGTCACAACAACAGATT TTCAAATACAGACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCATTTT ACAACAGAGTACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
35	NT		Консенсус Kozak	(gcc)gccRccAUGG
36	AA	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3 Ser)3-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MYSMLQASCVTLLVLLVNSAPTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRLMFKFYLPKQATELKLQCLEDEL GPLRHVLDLTSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSELCLYDPPPEVPNATFK ALSRYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQTSNSHDKSR KQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDS KRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISIC27KMKCGKTGWTQPQLTC VDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQPTETTAMTETFVL TMEYK

37	AA	Мышь	Зрелая форма IL-2 (Gly3Ser)3-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDSMQLASCVTLTLLVNSAPTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRLMLFKFYLPKQATELKDQLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSNDNTEFCQFDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGSGGSGGGGSELCLYDPPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLHQKEQQTTFDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPLQTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTEATTAMTETFVLVMEYK
38	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly4Ser)5-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSTTKTQLQLEHLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFKPYMPKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGRFRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSTRNTTKQVTPQPREEQKERTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCQGYRALH RGAESVCKMTH GKTRWTQPLQICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSLVTTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
39	AA	Человек	Зрелая форма IL-2 (Gly4Ser)5-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ человека	APTSSTTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKPYMPKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGRFRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSTRNTTKQVTPQPREEQKERTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPLQICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSLVTTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
40	AA		Линкерная последовательность (Gly4Ser)4	GGGGSGGGSGGGGSGGGG
41	AA		Линкерная последовательность (Gly4Ser)5	GGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGG
42	NT	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)3-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTACATTGACACTTGTGCTCTTGTCAACAGCGCACCACCTTCAAGCTCTACTTCAAGCTCTACAGCGGAAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACCTGGAGCAGCTGTTGATGGACCTACAGGACTCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAAACTCCCCAGGATGCTCACCTTCAAATTTTACTT GCCCAAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCAAGTGCCTAGAAGATG AACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTGACTCAAAGCAAAGCTTTCAAATGGAAAGATGCTGAGAATTTATCAGCAATATCAGAGTAAGT GTTGTAATAAAGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAAATTCGATGATGAGTCAGCAACTGTGGTGACTTTCTGAGGAGATGGATAGCCTTCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAGGTGGAGGTTCTGGT GGAGGTTCAAGGTGGAGGTTCCGAACTGTGTGTATGACCCACCG A GGTCCCAATGCCACATTCAAAGCCCTCTCTACAAGAACGGCACCAT CCTAAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTCCGAAGACTAAAGGAATGG TCTATATGCGTTGCTTAGGAACTCCTGGAGCAGCAACTGCCAGTGC ACCAGCAACTCCCATGACAAATCGAGAAAGCAAGTTACAGCTCAACTTGAACACAGAAAAGGCAACAACCAACAACACATGCAGAAGCCACACAGTCTATGCACCAAGAGAACCCTTACAGGCTACTGCAGGGACC ACCTCCTGGAAACATGAAGATTCGAAGATACTATCATTTCTGTGGAAGGACAGAGTGTACTACGAGTGTATTCCGGATACAAGGCTACTAGAGAGGTCCTGCTATTAGCATCTGCAAGATGAAGTGTGGGAAAACGGGTGGACTCAGCCCCAGCTCAGTGTAGATGAAAGAGAACAC ACCGATTTCTGGCTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCAGAAATCTTC TCCCGAGAGTGAGACTTCTGCCATAACCACACAGACTTCCCACA ACCCACAGAAACAAGTCAATGACGAGACATTTGTGCTACAATGG AGTATAAGGGTGACATCACCATCACCATCACTAATAA

43	AA	Человек	Зрелая форма IL-2 (Gly3Ser)2-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKGYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSELCDDDPPEIPHA TFKAMAYKEGTM LNCECKRGFR R IKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCCQ TSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP WENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTR WTQPQLICTGEMETSQFPGEKQPQASPEGRPESETSCLVTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQ
44	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)2-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFKGYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGFRRIKSGS LYMLCTGNSSSHSSWDNQCCQCTSSATRNTTKQVTPQPE EQKERKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGY RALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKQPQASP EGRPESETSCLVTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
45	AA	Человек	Зрелая форма IL-2 (Gly3)- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKGYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGELCDDDPPEIPHATFKA MAYKEGTM LNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCCQCTSSA TRNTTKQVTPCIPE-EQKERKTTEMQJSPMQPVDQASLPGHCREPPPWEN EATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQP QLICTGEMETSQFPGEKQPQASPEGRPESETSCLVTTDFQIQTEMAAT METSIFTTEYQ
46	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3)- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	MDRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFKGYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGFRRIKSGSLYMLC TGNSSSHSSWDNQCCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHR  GPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKQPQASPEGRPE SETSCLVTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
47	NT	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)2-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGACACCTACTTCAAGTTCTACAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAATCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGA ACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGA ACTAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTTGAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACTGACTggtggaggttctggtggaggt tcaGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCACACGCCACATTC AAAGCCATGGCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCA AGAGAGGTTTCCGCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGT ACAGAAACTCTAGCCACTCGCTGGGACAACCAATGCAATGCAC AAGCTCTGCCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACACCTCAACTG AAGAACAGAAAAGAAAGGAAAACACAGAAATGCAAAGTCCAATGCA GCCAGTGGACCAAGCGAGCCTCCAGGTCCTGCAGGGAACCTCCAC CATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGATTTATCATTTCTGGTGGG GCAGATGGTTTATTATCAGTGCCTCCAGGGATACAGGGCTCTACACA GAGTCTCTGCTGAGAGCGTCTGCAAATGACCCACGGGAAGACAAG GTGGACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAGTC AGTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAAGCCGCTCC TGAGAGTGAGACTTCTGCCTCTCACAAACAACAGATTTTCAAATACA GACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATTTTACAACAGAGT ACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA



48	NT	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3)- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAGAAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAA TAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTGAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAAGTCAAACCTCTGGAGGAAGTGTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTTGAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggaggaggtGAGCTCTGT GACGATGACCCGCCAGAGATCCACACGCCACATTCAAAGCCATGGC CTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCC GCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTACAGGAAACTCT AGCCACTCGTCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAAGCTCTGCCAC TCGGAACACACAAACCAAGTACACTCAACCTGAAGAACAGAAA GAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAGTCCAATGCAGCCAGTGGAAC AAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCACCATGGGAAAT GAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTCTGTGGTGGGGCAGATGGTTTA TTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAGGTCTCTG AGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTGGACCCAGCC CCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAGTCAAGTTCCAGGTG AAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCGAAGGCCCTCTGAGAGTGAGAC TTCTGCTCTGTCAACAACAGATTTTCAAATACAGACAGAAATGGC TGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTGGAC ATCACCATCACCATCACTAATAA
49	NT	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly4Ser)5- внеклеточный домен IL-2R $\alpha$	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAGAAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAA TAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTGAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAAGTCAAACCTCTGGAGGAAGTGTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTTGAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggaggaggtgagtgatcagtgga ggigatctgggtgagtgatcaggtggaggtggatccggtggaggtggatctGAGCT
				CTGTGAGCATGACCCGCCAGAGATCCACACGCCACATTCAAAGCCA TGCCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCAAGAGAGG TTCCGCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTACAGGAA ACTTAGCCACTCGTCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAAGCTCTG CCACTCGGAACACAAACGAACAAGTACACTCAACCTGAAGAACAG AAAGAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAGTCCAATGCAGCCAGTGG ACCAAGCGAGCCTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCACCATGGGAA AATGAAGCCACAGAGAGAAATTTATCATTTCTGTGGTGGGGCAGATGGT TTATTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAGGTCTG CTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTGGACCCA GCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAGTCAAGTTCCAG GTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCGAAGGCCCTCTGAGAGTGA GACTTCTGCTCGTCAACAACAAGATTTCAAATACAGACAGAAAT GGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTG GACATCACCATCACCATCACTAATAA
50	AA		Линкер (Gly4Ser)3	GGGGSGGGSGGGGS
51	AA		Линкер (Gly4Ser)2	GGGGSGGGGS
52	AA		Линкер (Gly4Ser)1	GGGGG
53	NT		Последовательность Kozak	gccaccATGG

54	AA	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly4Ser)4-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ + глициновый спейсер и полигистидиновая область	MDSMQLASCVTLTLLVNSAPTSSSTSSTAEAQQQQQQQQQQHL LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDP PEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQC TSNSHDKSRKQVTAQLEHQEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCRE PPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTET TAMTETFLVTMEYKGGHHHHHH
55	AA	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly4Ser)5-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ + глициновый спейсер и полигистидиновая область	MDSMQLASCVTLTLLVNSAPTSSSTSSTAEAQQQQQQQQQQHL LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSE LCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWS SNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGH CREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKC GKTGWTQPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQ PTETTAMTETFLVTMEYKGGHHHHHH
56	AA	Мышь	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)4-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ + глициновый спейсер и полигистидиновая область	MDSMQLASCVTLTLLVNSAPTSSSTSSTAEAQQQQQQQQQQHL LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVP NATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNS HDKSRKQVTAQLEHQEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQP QLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTE TFVLTMEYKGGHHHHHH
57	AA	Мышь	Зрелая форма IL-2 (Gly3Ser)3-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ + глициновый спейсер и полигистидиновая область	MDSMQLASCVTLTLLVNSAPTSSSTSSTAEAQQQQQQQQQQHL LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFK ALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSR KQVTAQLEHQEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDS KRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCV DEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFLVT MEYKGGHHHHHH
58	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)2-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ + глициновый спейсер и полигистидиновая область	MDRMQLLSIALSLAVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFKPYMPKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGSELCDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGS LYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQC VQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKQPASP EGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHH
59	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly3Ser)3-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ + глициновый спейсер и полигистидиновая область	MDRMQLLSIALSLAVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFKPYMPKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGSGGGSELCDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIK SGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQC VQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKQPASP EGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHH

60	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (G1y3Ser)4-внеклеточный домен IL-2 R $\alpha$ + глициновый спейсер и полигистидиновая область	MDRMQLLSIALSLAVTNSAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLRLMLTFKPYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGGGGGGGGGGGGSELDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQCTSSATRNTTKQVTPQPEE QKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQ MVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQQLICTGEMETSQF PGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGH HHHHH
61	AA	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (G1y4Ser)4-внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ + глициновый спейсер и полигистидиновая область	MDRMQLLSIALSLAVTNSAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLRLMLTFKPYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGGGGGGGGGGGGSELDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHHH
62	AA	Человек	Зрелая форма IL-2 (G1y3Ser)3-внеклеточный домен mutIL-2 R $\alpha$	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLRLMLTFKPYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGGGGGGGGGSELDDDP EIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGFTSIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDN QCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGH REPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTH GKTRWTPQQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQI QTEMAATMETSIFTTEYQ
63	NT	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (G1y3Ser)3-внеклеточный домен mutIL-2 R $\alpha$ Mut	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATGCACTAAGCTTTGCACTT GTCACAAACAGTGACACTACTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACATGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAAATCCCAAACACCAGGATGCTCACATTTAAGT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAAGTCAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAAGTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACTGACTggggagggttcggggagggt tcagggtggaggttcGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCACA CGCCACATTCAAAGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACT GTGAATGCAAGAGAGGTTTCACTCAATAAAAAGCGGGTCACTCTAT ATGCTCTGTACAGGAACTTAGCCACTGCTCTGGGACAACCAATG TCAATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACACACAAACAAAGTGACAC CTCAACTGAAGAACAGAAAGAAAGGAAAACACAGAAATGCAAAG TCCAATGCAGCCAGTGGACCAAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGG AACCTCCACCATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTC TGTTGGGGCAGATGGTTTATATCAGTGCCTCAGGGATACAGGG CTTACACAGAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAAATGACCCACG GG AAGACAAGGTGGACCCAGCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGG AGACCAAGTCAAGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGA AGGCCGTCCTGAGAGTGAGACTTCTGCTGTCACAACAACAGATT TTCAAATACAGACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGAGCGTCCATATT ACAACAGAGTACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
64	AA	Человек	Зрелая форма IL-2 (G1y4Ser)4-внеклеточный домен mutIL-2 R $\alpha$	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLRLMLTFKPYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG SELDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGFTSIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ

65	NT	Человек	Непроцессированная форма IL-2 (Gly <sup>4</sup> Ser) <sup>4</sup> -внеклеточный домен mutIL-2 Rα	<p>ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT          GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT          ACAACTGGAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAA          TAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCAGATTTAAGTT          TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAAGTGTCTAG          AAGAAGAAGTCAAACCTCTGGAGGAAGTGTAAATTTAGCTCAAAGC          AAAAACTTTCACCTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA          ATAGTTCTGGAAGTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA          TGCTGATGAGACAGCAACCATTTGAGAATTTCTGAACAGATGGATTA          CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACTGACTggaggagggatctggaggga          ggtggatcaggtgga ggtggatccggtggaggtggatct          GAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCACACGCCACATTCAA          AGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCAAG          AGAGGTTTCACTCAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTACA          GAAACTCTAGCCACTCGTCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAAG          CTCTGCCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACACCTCAACCTGAAG          AACAGAAAGAAAGGAAAACCCAGAAAATGCAAAGTCCAATGCAGCC          AGTGGACCAAGCGAGCCTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCACCAT          GGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAAATTTATCATTTCTGTGGTGGGCA          GATGGTTTATTATCAGTGCCTCCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAG          GTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTG          GACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAAGTCAAGT          TTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAAGGCCGTCTGA          GAGTGAGACTTCTGCCTCGTCAACAACAG ATTTTCAAATACAGAC          AGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGTACC          AGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA</p>
----	----	---------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Все публикации и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании изобретения, указывают на уровень специалистов в настоящей области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все публикации и патентные заявки включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация или патентная заявка специально и индивидуально включена посредством ссылки.

Несмотря на то, что изложенное выше изобретение было описано более подробно с помощью иллюстрации и примера для целей ясности понимания, будет очевидно, что определенные изменения и модификации можно осуществить на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

SEQUENCE LISTING

<110> Malek, Thomas

<120> INTERLEUKIN-2/INTERLEUKIN-2 RECEPTOR  
ALPHA FUSION PROTEINS AND METHODS OF USE

<130> 060569-464173

<150> US 62/033,726

<151> 2014-08-06

<160> 65

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapeins

<400> 1

```

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
 1           5           10           15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
           20           25           30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
           35           40           45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
 50           55           60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65           70           75           80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
           85           90           95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100           105           110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115           120           125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130           135           140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
145           150

```

<210> 2

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
 1           5           10           15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
           20           25           30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
 35           40           45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
 50           55           60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65           70           75           80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

```

				85					90					95			
Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala		
			100					105					110				
Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Cys	Gln	Ser	Ile		
		115					120					125					
Ile	Ser	Thr	Leu	Thr													
	130																

<210> 3  
 <211> 169  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 3																	
Met	Tyr	Ser	Met	Gln	Leu	Ala	Ser	Cys	Val	Thr	Leu	Thr	Leu	Val	Leu		
1				5					10					15			
Leu	Val	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala		
		20						25					30				
Glu	Ala	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	His	Leu		
		35					40					45					
Glu	Gln	Leu	Leu	Met	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Ser	Arg	Met	Glu	Asn		
	50				55						60						
Tyr	Arg	Asn	Leu	Lys	Leu	Pro	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Leu		
65				70						75					80		
Pro	Lys	Gln	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	Asp	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Asp	Glu		
				85					90					95			
Leu	Gly	Pro	Leu	Arg	His	Val	Leu	Asp	Leu	Thr	Gln	Ser	Lys	Ser	Phe		
			100					105					110				
Gln	Leu	Glu	Asp	Ala	Glu	Asn	Phe	Ile	Ser	Asn	Ile	Arg	Val	Thr	Val		
		115					120					125					
Val	Lys	Leu	Lys	Gly	Ser	Asp	Asn	Thr	Phe	Glu	Cys	Gln	Phe	Asp	Asp		
	130					135					140						
Glu	Ser	Ala	Thr	Val	Val	Asp	Phe	Leu	Arg	Arg	Trp	Ile	Ala	Phe	Cys		
145					150				155						160		
Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Ser	Pro	Gln									
				165													

<210> 4  
 <211> 169  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 4																	
Met	Tyr	Ser	Met	Gln	Leu	Ala	Ser	Cys	Val	Thr	Leu	Thr	Leu	Val	Leu		
1				5					10					15			
Leu	Val	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala		
		20						25					30				
Glu	Ala	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	His	Leu		
		35					40					45					
Glu	Gln	Leu	Leu	Met	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Ser	Arg	Met	Glu	Asn		
	50				55						60						
Tyr	Arg	Asn	Leu	Lys	Leu	Pro	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Leu		
65				70						75					80		
Pro	Lys	Gln	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	Asp	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Asp	Glu		
				85					90					95			
Leu	Gly	Pro	Leu	Arg	His	Val	Leu	Asp	Leu	Thr	Gln	Ser	Lys	Ser	Phe		
			100					105					110				
Gln	Leu	Glu	Asp	Ala	Glu	Asn	Phe	Ile	Ser	Asn	Ile	Arg	Val	Thr	Val		
		115					120					125					
Val	Lys	Leu	Lys	Gly	Ser	Asp	Asn	Thr	Phe	Glu	Cys	Gln	Phe	Asp	Asp		
	130					135					140						
Glu	Ser	Ala	Thr	Val	Val	Asp	Phe	Leu	Arg	Arg	Trp	Ile	Ala	Phe	Cys		

145 150 155 160  
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln  
165

<210> 5  
<211> 272  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 5  
Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val  
1 5 10 15  
Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro  
20 25 30  
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn  
35 40 45  
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr  
50 55 60  
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys  
65 70 75 80  
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro  
85 90 95  
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro  
100 105 110  
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro  
115 120 125  
Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val  
130 135 140  
Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His  
145 150 155 160  
Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg  
165 170 175  
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln  
180 185 190  
Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu  
195 200 205  
Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr  
210 215 220  
Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln  
225 230 235 240  
Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu  
245 250 255  
Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile  
260 265 270

<210> 6  
<211> 251  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 6  
Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys  
1 5 10 15  
Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg  
20 25 30  
Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly  
35 40 45  
Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser  
50 55 60  
Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln  
65 70 75 80  
Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp

				85					90					95		
Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	
			100					105					110			
Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr	
		115					120					125				
Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	
	130					135					140					
Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	
145					150					155					160	
Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	
				165					170					175		
Lys	Pro	Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	
			180					185					190			
Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala	Thr	
		195					200					205				
Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln	Val	Ala	Val	Ala	Gly	
	210					215					220					
Cys	Val	Phe	Leu	Leu	Ile	Ser	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Gly	Leu	Thr	Trp	
225					230					235					240	
Gln	Arg	Arg	Gln	Arg	Lys	Ser	Arg	Arg	Thr	Ile						
				245					250							

<210> 7  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys	
1				5					10					15		
Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	
			20					25					30			
Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly	
		35					40					45				
Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	
	50					55					60					
Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	
65					70					75					80	
Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp	
				85					90					95		
Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	
			100					105					110			
Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr	
		115					120					125				
Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	
	130					135					140					
Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	
145					150					155					160	
Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	
				165					170					175		
Lys	Pro	Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	
			180					185					190			
Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala	Thr	
		195					200					205				
Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln						
	210					215										

<210> 8  
 <211> 268  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus



<400> 8

Met Glu Pro Arg Leu Leu Met Leu Gly Phe Leu Ser Leu Thr Ile Val  
1 5 10 15  
Pro Ser Cys Arg Ala Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro  
20 25 30  
Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn  
35 40 45  
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met  
50 55 60  
Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn  
65 70 75 80  
Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln  
85 90 95  
Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met  
100 105 110  
His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys  
115 120 125  
His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val  
130 135 140  
His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala  
145 150 155 160  
Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro  
165 170 175  
Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser  
180 185 190  
Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser  
195 200 205  
Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala  
210 215 220  
Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Val Ala Val Ala  
225 230 235 240  
Ser Cys Leu Phe Leu Leu Ile Ser Ile Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr  
245 250 255  
Trp Gln His Arg Trp Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile  
260 265

<210> 9

<211> 247

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys  
1 5 10 15  
Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg  
20 25 30  
Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn  
35 40 45  
Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser  
50 55 60  
Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr  
65 70 75 80  
Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu  
85 90 95  
Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys  
100 105 110  
Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile  
115 120 125  
Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys  
130 135 140  
Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val  
145 150 155 160  
Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly

				165					170					175			
Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Pro	Ile	Thr	Thr		
			180					185					190				
Thr	Asp	Phe	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Thr	Thr	Ala	Met	Thr	Glu	Thr	Phe		
		195					200					205					
Val	Leu	Thr	Met	Glu	Tyr	Lys	Val	Ala	Val	Ala	Ser	Cys	Leu	Phe	Leu		
	210					215					220						
Leu	Ile	Ser	Ile	Leu	Leu	Leu	Ser	Gly	Leu	Thr	Trp	Gln	His	Arg	Trp		
225				230						235					240		
Arg	Lys	Ser	Arg	Arg	Thr	Ile											
				245													

<210> 10  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 10

Glu	Leu	Cys	Leu	Tyr	Asp	Pro	Pro	Glu	Val	Pro	Asn	Ala	Thr	Phe	Lys		
1				5					10					15			
Ala	Leu	Ser	Tyr	Lys	Asn	Gly	Thr	Ile	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg		
			20					25					30				
Gly	Phe	Arg	Arg	Leu	Lys	Glu	Leu	Val	Tyr	Met	Arg	Cys	Leu	Gly	Asn		
		35				40						45					
Ser	Trp	Ser	Ser	Asn	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Asn	Ser	His	Asp	Lys	Ser		
	50					55					60						
Arg	Lys	Gln	Val	Thr	Ala	Gln	Leu	Glu	His	Gln	Lys	Glu	Gln	Gln	Thr		
65				70						75					80		
Thr	Thr	Asp	Met	Gln	Lys	Pro	Thr	Gln	Ser	Met	His	Gln	Glu	Asn	Leu		
				85				90						95			
Thr	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Lys	His	Glu	Asp	Ser	Lys		
			100					105					110				
Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Glu	Gly	Gln	Ser	Val	His	Tyr	Glu	Cys	Ile		
		115					120					125					
Pro	Gly	Tyr	Lys	Ala	Leu	Gln	Arg	Gly	Pro	Ala	Ile	Ser	Ile	Cys	Lys		
	130					135					140						
Met	Lys	Cys	Gly	Lys	Thr	Gly	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Thr	Cys	Val		
145				150						155					160		
Asp	Glu	Arg	Glu	His	Arg	Phe	Leu	Ala	Ser	Glu	Glu	Ser	Gln	Gly			
				165				170					175				
Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Pro	Ile	Thr	Thr		
			180					185					190				
Thr	Asp	Phe	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Thr	Thr	Ala	Met	Thr	Glu	Thr	Phe		
		195					200					205					
Val	Leu	Thr	Met	Glu	Tyr	Lys											
	210					215											

<210> 11  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> (Gly3Ser)4 linker

<400> 11

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser		
1				5					10					15			

<210> 12  
 <211> 8

<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> (Gly3Ser)2 linker

<400> 12  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5

<210> 13  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> (Gly3Ser)3 linker

<400> 13  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5 10

<210> 14  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> (Gly3Ser)5 linker

<400> 14  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15  
Gly Gly Gly Ser  
20

<210> 15  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Gly3 linker

<400> 15  
Gly Gly Gly  
1

<210> 16  
<211> 384  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthesized Mature form of IL-2  
(Gly4Ser)4-extracellular domain of IL-2 R

<400> 16  
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln  
1 5 10 15



Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn  
 50 55 60  
 Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu  
 85 90 95  
 Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe  
 100 105 110  
 Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val  
 115 120 125  
 Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp  
 130 135 140  
 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 165 170 175  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys  
 180 185 190  
 Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser  
 195 200 205  
 Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg  
 210 215 220  
 Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln  
 245 250 255  
 Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp  
 260 265 270  
 Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His  
 275 280 285  
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr  
 290 295 300  
 His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys  
 325 330 335  
 Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg  
 340 345 350  
 Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn  
 355 360 365  
 Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe  
 370 375 380  
 Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr  
 385 390 395 400  
 Met Glu Tyr Lys

<210> 18

<211> 389

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of IL-2 (Gly4Ser)5-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 18

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln  
 1 5 10 15  
 Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu  
 20 25 30  
 Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu  
 35 40 45

Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala  
 50 55 60  
 Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu  
 65 70 75 80  
 Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp  
 85 90 95  
 Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys  
 100 105 110  
 Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr  
 115 120 125  
 Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile  
 130 135 140  
 Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu  
 165 170 175  
 Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu  
 180 185 190  
 Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe  
 195 200 205  
 Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp  
 210 215 220  
 Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys  
 225 230 235 240  
 Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr  
 245 250 255  
 Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly  
 260 265 270  
 His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile  
 275 280 285  
 Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly  
 290 295 300  
 Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu  
 325 330 335  
 Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg  
 340 345 350  
 Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp  
 355 360 365  
 Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu  
 370 375 380  
 Thr Met Glu Tyr Lys  
 385

<210> 19

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly4Ser)5-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 19

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala  
 20 25 30  
 Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu  
 35 40 45  
 Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn  
 50 55 60

Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu  
 85 90 95  
 Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe  
 100 105 110  
 Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val  
 115 120 125  
 Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp  
 130 135 140  
 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 165 170 175  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 180 185 190  
 Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr  
 195 200 205  
 Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys  
 210 215 220  
 Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu  
 225 230 235 240  
 Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp  
 245 250 255  
 Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln  
 260 265 270  
 Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu  
 275 280 285  
 Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp  
 290 295 300  
 Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu  
 305 310 315 320  
 Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile  
 325 330 335  
 Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr  
 340 345 350  
 Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser  
 355 360 365  
 Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile  
 370 375 380  
 Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu  
 385 390 395 400  
 Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys  
 405

<210> 20

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of IL-2 (Gly3Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 20

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln  
 1 5 10 15  
 Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu  
 20 25 30  
 Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu  
 35 40 45  
 Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala  
 50 55 60

Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu  
 65 70 75 80  
 Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp  
 85 90 95  
 Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys  
 100 105 110  
 Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr  
 115 120 125  
 Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile  
 130 135 140  
 Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro  
 165 170 175  
 Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn  
 180 185 190  
 Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met  
 195 200 205  
 Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn  
 210 215 220  
 Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln  
 225 230 235 240  
 Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met  
 245 250 255  
 His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys  
 260 265 270  
 His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val  
 275 280 285  
 His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala  
 290 295 300  
 Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro  
 305 310 315 320  
 Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser  
 325 330 335  
 Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser  
 340 345 350  
 Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala  
 355 360 365  
 Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys  
 370 375 380

<210> 21

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 21

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala  
 20 25 30  
 Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu  
 35 40 45  
 Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn  
 50 55 60  
 Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu  
 85 90 95



Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe  
 100 105 110  
 Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val  
 115 120 125  
 Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp  
 130 135 140  
 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 165 170 175  
 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro  
 180 185 190  
 Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly  
 195 200 205  
 Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu  
 210 215 220  
 Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln  
 225 230 235 240  
 Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln  
 245 250 255  
 Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro  
 260 265 270  
 Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro  
 275 280 285  
 Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu  
 290 295 300  
 Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln  
 305 310 315 320  
 Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly  
 325 330 335  
 Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg  
 340 345 350  
 Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu  
 355 360 365  
 Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr  
 370 375 380  
 Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys  
 385 390 395 400

<210> 22

<211> 372

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly4Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 22

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30  
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45  
 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60  
 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95  
 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile  
 115 120 125  
 Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro  
 145 150 155 160  
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly  
 165 170 175  
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser  
 180 185 190  
 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp  
 195 200 205  
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys  
 210 215 220  
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu  
 225 230 235 240  
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His  
 245 250 255  
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr  
 260 265 270  
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr  
 275 280 285  
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His  
 290 295 300  
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met  
 305 310 315 320  
 Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu  
 325 330 335  
 Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe  
 340 345 350  
 Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr  
 355 360 365  
 Thr Glu Tyr Gln  
 370

<210> 23

<211> 392

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 23

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15  
 Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30  
 Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60  
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys  
 85 90 95  
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile  
 100 105 110  
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125  
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys  
 165 170 175  
 Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala  
 180 185 190  
 Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg  
 195 200 205  
 Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser  
 210 215 220  
 His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg  
 225 230 235 240  
 Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg  
 245 250 255  
 Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser  
 260 265 270  
 Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr  
 275 280 285  
 Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys  
 290 295 300  
 Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys  
 305 310 315 320  
 Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys  
 325 330 335  
 Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln  
 340 345 350  
 Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr  
 355 360 365  
 Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr  
 370 375 380  
 Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln  
 385 390

<210> 24

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 24

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30  
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45  
 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60  
 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95  
 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110  
 Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile  
 115 120 125  
 Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140  
 Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro  
 145 150 155 160

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn  
 165 170 175  
 Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr  
 180 185 190  
 Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys  
 195 200 205  
 Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro  
 210 215 220  
 Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro  
 225 230 235 240  
 Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro  
 245 250 255  
 Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val  
 260 265 270  
 Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His  
 275 280 285  
 Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg  
 290 295 300  
 Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln  
 305 310 315 320  
 Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu  
 325 330 335  
 Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr  
 340 345 350  
 Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln  
 355 360 365

<210> 25

<211> 388

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)4-extracellular domain of IL-2 R

<400> 25

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15  
 Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30  
 Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60  
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys  
 85 90 95  
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile  
 100 105 110  
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125  
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140  
 Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro  
 165 170 175  
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly  
 180 185 190  
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser  
 195 200 205

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp  
 210 215 220  
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu  
 245 250 255  
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His  
 260 265 270  
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr  
 275 280 285  
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr  
 290 295 300  
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met  
 325 330 335  
 Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu  
 340 345 350  
 Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe  
 355 360 365  
 Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr  
 370 375 380  
 Thr Glu Tyr Gln  
 385

<210> 26

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3Ser)3-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 26

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30  
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45  
 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60  
 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95  
 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110  
 Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile  
 115 120 125  
 Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140  
 Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe  
 145 150 155 160  
 Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys  
 165 170 175  
 Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr  
 180 185 190  
 Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser  
 195 200 205  
 Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu  
 210 215 220

Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val  
 225 230 235 240  
 Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu  
 245 250 255  
 Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val  
 260 265 270  
 Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala  
 275 280 285  
 Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro  
 290 295 300  
 Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu  
 305 310 315 320  
 Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser  
 325 330 335  
 Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala  
 340 345 350  
 Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln  
 355 360

<210> 27

<211> 384

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)3-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 27

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15  
 Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30  
 Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60  
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys  
 85 90 95  
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile  
 100 105 110  
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125  
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140  
 Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro  
 165 170 175  
 His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn  
 180 185 190  
 Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr  
 195 200 205  
 Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys  
 210 215 220  
 Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro  
 225 230 235 240  
 Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro  
 245 250 255  
 Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro  
 260 265 270

Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val
		275					280					285			
Gly	Gln	Met	Val	Tyr	Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His
	290					295					300				
Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg
305					310					315					320
Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln
				325					330						335
Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	Lys	Pro	Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu
			340					345					350		
Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr
		355					360					365			
Glu	Met	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln
	370					375					380				

<210> 28  
 <211> 66  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> IL-2 leader optimized Kozak sequence

<400> 28  
 gccacatgg acaggatgca actcctgtct tgcattgcac taagtcttgc acttgtcaca 60  
 aacagt 66

<210> 29  
 <211> 1239  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Synthesized unprocessed form of IL-2  
 (Gly4Ser)4-extracellular domain of IL-2 R

<400> 29  
 atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60  
 gcaccactt caagctctac ttcaagctct acagcggag cacagcagca gcagcagcag 120  
 cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcag 180  
 atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca ccttcaaatt ttacttgccc 240  
 aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300  
 catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcac 360  
 agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggctctg acaacacatt tgagtgccaa 420  
 ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480  
 agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggtggatctg gtggaggtgg atcaggtgga 540  
 ggtggatccg gtggaggtgg atctgaactg tgtctgtatg acccaccgga ggtccccaat 600  
 gccacattca aagccctctc ctacaagaac ggcaccatcc taaactgtga atgcaagaga 660  
 ggtttccgaa gactaaagga attggtctat atgcgttgct taggaaactc ctggagcagc 720  
 aactgccagt gcaccagcaa ctcccatgac aaatcgagaa agcaagttac agctcaact 780  
 gaacaccaga aagagcaaca aaccacaaca gacatgcaga agccaacaca gtctatgcac 840  
 caagagaacc ttacaggtca ctgcagggag ccacctcctt ggaaacatga agattccaag 900  
 agaatctatc atttcgtgga aggacagagt gttcactacg agtgtattcc gggatacaag 960  
 gctctacaga gaggtcctgc tattagcatc tgcaagatga agtgtgggaa aacgggggtgg 1020  
 actcagcccc agctcacatg tgtagatgaa agagaacacc accgatttct ggctagtggag 1080  
 gaatctcaag gaagcagaaa ttcttctccc gagagtgaga cttcctgccc cataaccacc 1140  
 acagacttcc cacaaccac agaaacaact gcaatgacgg agacatttgt gctcacaatg 1200  
 gagtataagg gtggacatca ccatcacat cactaataa 1239

<210> 30  
 <211> 1227  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 30

```
atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcaccactt caagctctac ttcaagctct acagcggag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180
atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca ctttcaaatt ttacttgccc 240
aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcac 360
agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggctctg acaacacatt tgagtgccaa 420
ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480
agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggttctgggtg gaggttcagg tggaggttcg 540
ggtggagggt ctgaactgtg tctgtatgac ccaccgagg tccccaatgc cacattcaaa 600
gccctctcct acaagaacgg caccatccta aactgtgaat gcaagagagg tttccgaaga 660
ctaaaggaat tgggtctatat gcgttgctta ggaaactcct ggagcagcaa ctgccagtgc 720
accagcaact ccatgacaa atcgagaaag caagttacag ctcaacttga acaccagaaa 780
gagcaacaaa ccacaacaga catgcagaag ccaacacagt ctatgcacca agagaacctt 840
acaggtcact gcagggagcc acctccttgg aaacatgaag attccaagag aatctatcat 900
ttcgtggaag gacagagtgt tcaactacgag tgtattccgg gatacaaggc tctacagaga 960
ggtcctgcta ttagcatctg caagatgaag tgtgggaaaa cgggggtggac tcagccccag 1020
ctcacatgtg tagatcaatg agaacaccac cgatttctgg ctagtgagga atctcaagga 1080
agcagaaatt cttctcccga agtgagact tctgccccca taaccaccac agacttccca 1140
caaccacag aaacaactgc aatgacggag acatttgtgc tcacaatgga gtataaggggt 1200
ggacatcacc atcaccatca ctaataa 1227
```

<210> 31

<211> 1254

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly4Ser)5-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 31

```
atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcaccactt caagctctac ttcaagctct acagcggag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180
atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca ctttcaaatt ttacttgccc 240
aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcac 360
agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggctctg acaacacatt tgagtgccaa 420
ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480
agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggtggatcag gtggaggtgg atctgggtgga 540
ggtggatcag gtggaggtgg atccgggtgga ggtggatctg aactgtgtct gtatgacca 600
cccgaggtcc ccaatgccac attcaaagcc ctctcctaca agaacggcac catcctaac 660
tgtgaatgca agagaggttt ccgaagacta aaggaattgg tctatatgcg ttgcttagga 720
aactcctgga gcagcaactg ccagtgcacc agcaactccc atgacaaatc gagaaagcaa 780
gttacagctc aacttgaaca ccagaaagag caacaaacca caacagacat gcagaagcca 840
acacagtcta tgcaccaaga gaaccttaca ggtcactgca gggagccacc tccttggaaa 900
catgaagatt ccaagagaat ctatcatttc gtggaaggac agagtgttca ctacgagtgt 960
attccgggat acaaggctct acagagaggt cctgctatta gcactctgcaa gatgaagtgt 1020
gggaaaacgg ggtggactca gccccagctc acatgtgtag atgaaagaga acaccaccga 1080
tttctggcta gtgaggaatc tcaaggaagc agaaattctt ctcccagagag tgagacttcc 1140
tgccccataa ccaccacaga cttcccacaa cccacagaaa caactgcaat gacggagaca 1200
tttgtgctca caatggagta taagggtgga catcaccatc accatcacta ataa 1254
```

<210> 32

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 32

```
atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatthagctc aaagcaaaaa ctttcaactta 300
agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggagggtg atctgggtgga 480
ggtggatcag gtggagggtg atccgggtgga ggtggatctg agctctgtga cgatgaccgc 540
ccagagatcc cacacgccac attcaaagcc atggcctaca aggaagggaac catggtgaac 600
tgtgaatgca agagaggttt ccgcagaata aaaagcgggt cactctatat gctctgtaca 660
ggaaactcta gccactcgtc ctgggacaac caatgtcaat gcacaagctc tgccactcgg 720
aacacaacga aacaagtgc acctcaacct gaagaacaga aagaaaggaa aaccacagaa 780
atgcaaagtc caatgcagcc agtggacca gcgagccttc caggctactg cagggaaacct 840
ccaccatggg aaaatgaagc cacagagaga atttatcatt tcgtgggtggg gcagatggtt 900
tattatcagt gcgtccaggg atacagggct ctacacagag gtctctgtga gagcgtctgc 960
aaaatgacc acgggaagac aaggtggacc cagccccagc tcatatgcac aggtgaaatg 1020
gagaccagtc agtttcagc tgaagagaag cctcaggcaa gccccgaagg ccgtcctgag 1080
agtgagactt cctgcctcgt cacaacaaca gattttcaaa tacagacaga aatggctgca 1140
accatggaga cgtccatatt tacaacagag taccaggggt gacatcacca tcaccatcac 1200
taataa 1206
```

<210> 33

<211> 1194

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 33

```
atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatthagctc aaagcaaaaa ctttcaactta 300
agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggagggtc tgggtggagg 480
tcaggtggag gttcgggtgg aggttctgag ctctgtgacg atgaccgcc agagatccca 540
cacgccacat tcaaagccat ggcctacaag gaaggaacca tgttgaactg tgaatgcaag 600
agaggtttcc gcagaataaa aagcgggtca ctctatatgc tctgtacagg aaactctagc 660
cactcgtcct gggacaacca atgtcaatgc acaagctctg ccactcggaa cacaacgaaa 720
caagtgcac ctcaacctga agaacagaaa gaaaggaaaa ccacagaaat gcaaagtcca 780
atgcagccag tggaccaagc gagccttcca ggtcactgca gggaaacctcc accatgggaa 840
aatgaagcca cagagagaat ttatcatttc gtgggtggggc agatgggttta ttatcagtgc 900
gtccagggat acagggctct acacagaggt cctgctgaga gcgtctgcaa aatgaccacc 960
gggaagacaa ggtggaccca gccccagctc atatgcacag gtgaaatgga gaccagtcag 1020
tttcaggtg aagagaagcc tcaggcaagc cccgaaggcc gtctctgagag tgagacttcc 1080
tgctctgtca caacaacaga ttttcaataa cagacagaaa tggctgcaac catggagacg 1140
tccatattta caacagagta ccaggggtgga catcaccatc accatcacta ataa 1194
```

<210> 34

<211> 1182

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)3-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 34

```
atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttacttta 300
agaccagggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggagggtt tgggtggagg 480
tcaggtggag gttcggagct ctgtgacgat gacccgccag agatcccaca cgccacattc 540
aaagccatgg cctacaagga aggaacatg ttgaactgtg aatgcaagag aggtttccgc 600
agaataaaaa gcgggtcact ctatatgctc tgtacaggaa actctagcca ctcgctctgg 660
gacaaccaat gtcaatgcac aagctctgcc actcggaaaca caacgaaaca agtgacacct 720
caacctgaag aacagaaaga aaggaaaacc acagaaatgc aaagtccaat gcagccagtg 780
gaccaagega gccttccagg tcaactgcagg gaacctccac catgggaaaa tgaagccaca 840
gagagaattt atcatttctg ggtggggcag atggtttatt atcagtgcgt ccagggatac 900
agggctctac acagaggtcc tgctgagagc gtctgcaaaa tgaccacagg gaagacaagg 960
tggaccacag cccagctcat atgcacaggt gaaatggaga ccagtcagtt tccaggtgaa 1020
gagaagcctc aggcaagccc cgaaggcctg cctgagagtg agacttctg cctcgtcaca 1080
acaacagatt ttcaaataca gacagaaatg gctgcaacca tggagacgtc catatttaca 1140
acagagtacc aggggtggaca tcaccatcac catcactaat aa 1182
```

<210> 35

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Kozak consensus

<400> 35

gccgccrcca ugg

13

<210> 36

<211> 396

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)3-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 36

```
Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
 1           5           10           15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
 20           25           30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
 35           40           45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
 50           55           60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
 65           70           75           80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
 85           90           95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
 100          105          110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
 115          120          125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
```

130						135						140					
Glu	Ser	Ala	Thr	Val	Val	Asp	Phe	Leu	Arg	Arg	Trp	Ile	Ala	Phe	Cys		
145					150					155					160		
Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Ser	Pro	Gln	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly		
				165					170						175		
Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Leu	Cys	Leu	Tyr	Asp	Pro	Pro	Glu	Val	Pro		
			180					185					190				
Asn	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Leu	Ser	Tyr	Lys	Asn	Gly	Thr	Ile	Leu	Asn		
		195					200					205					
Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Leu	Lys	Glu	Leu	Val	Tyr	Met		
	210					215					220						
Arg	Cys	Leu	Gly	Asn	Ser	Trp	Ser	Ser	Asn	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Asn		
225				230					235						240		
Ser	His	Asp	Lys	Ser	Arg	Lys	Gln	Val	Thr	Ala	Gln	Leu	Glu	His	Gln		
			245					250						255			
Lys	Glu	Gln	Gln	Thr	Thr	Thr	Asp	Met	Gln	Lys	Pro	Thr	Gln	Ser	Met		
			260				265						270				
His	Gln	Glu	Asn	Leu	Thr	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Lys		
	275					280						285					
His	Glu	Asp	Ser	Lys	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Glu	Gly	Gln	Ser	Val		
	290					295					300						
His	Tyr	Glu	Cys	Ile	Pro	Gly	Tyr	Lys	Ala	Leu	Gln	Arg	Gly	Pro	Ala		
305				310						315					320		
Ile	Ser	Ile	Cys	Lys	Met	Lys	Cys	Gly	Lys	Thr	Gly	Trp	Thr	Gln	Pro		
			325					330						335			
Gln	Leu	Thr	Cys	Val	Asp	Glu	Arg	Glu	His	His	Arg	Phe	Leu	Ala	Ser		
			340					345					350				
Glu	Glu	Ser	Gln	Gly	Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser		
		355					360					365					
Cys	Pro	Ile	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Thr	Thr	Ala		
	370					375					380						
Met	Thr	Glu	Thr	Phe	Val	Leu	Thr	Met	Glu	Tyr	Lys						
385					390					395							

<210> 37

<211> 396

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of IL-2 (Gly3Ser)3-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 37

Met	Asp	Ser	Met	Gln	Leu	Ala	Ser	Cys	Val	Thr	Leu	Thr	Leu	Val	Leu		
1				5				10						15			
Leu	Val	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala		
			20					25					30				
Glu	Ala	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	His	Leu		
		35				40						45					
Glu	Gln	Leu	Leu	Met	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Ser	Arg	Met	Glu	Asn		
	50				55						60						
Tyr	Arg	Asn	Leu	Lys	Leu	Pro	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Leu		
65				70					75					80			
Pro	Lys	Gln	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	Asp	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Asp	Glu		
			85					90						95			
Leu	Gly	Pro	Leu	Arg	His	Val	Leu	Asp	Leu	Thr	Gln	Ser	Lys	Ser	Phe		
			100					105					110				
Gln	Leu	Glu	Asp	Ala	Glu	Asn	Phe	Ile	Ser	Asn	Ile	Arg	Val	Thr	Val		
		115				120						125					
Val	Lys	Leu	Lys	Gly	Ser	Asp	Asn	Thr	Phe	Glu	Cys	Gln	Phe	Asp	Asp		
	130					135					140						
Glu	Ser	Ala	Thr	Val	Val	Asp	Phe	Leu	Arg	Arg	Trp	Ile	Ala	Phe	Cys		

145					150					155				160
Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Ser	Pro	Gln	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
				165					170					175
Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Leu	Cys	Leu	Tyr	Asp	Pro	Pro	Glu	Val
			180						185				190	
Asn	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Leu	Ser	Tyr	Lys	Asn	Gly	Thr	Ile	Leu
		195					200					205		
Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Leu	Lys	Glu	Leu	Val	Tyr
	210					215					220			
Arg	Cys	Leu	Gly	Asn	Ser	Trp	Ser	Ser	Asn	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser
225				230						235				240
Ser	His	Asp	Lys	Ser	Arg	Lys	Gln	Val	Thr	Ala	Gln	Leu	Glu	His
				245					250					255
Lys	Glu	Gln	Gln	Thr	Thr	Thr	Asp	Met	Gln	Lys	Pro	Thr	Gln	Ser
			260				265						270	
His	Gln	Glu	Asn	Leu	Thr	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp
		275				280						285		
His	Glu	Asp	Ser	Lys	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Glu	Gly	Gln	Ser
	290					295					300			
His	Tyr	Glu	Cys	Ile	Pro	Gly	Tyr	Lys	Ala	Leu	Gln	Arg	Gly	Pro
305					310						315			320
Ile	Ser	Ile	Cys	Lys	Met	Lys	Cys	Gly	Lys	Thr	Gly	Trp	Thr	Gln
				325					330					335
Gln	Leu	Thr	Cys	Val	Asp	Glu	Arg	Glu	His	His	Arg	Phe	Leu	Ala
			340					345					350	
Glu	Glu	Ser	Gln	Gly	Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr
		355					360					365		
Cys	Pro	Ile	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Thr	Thr
	370					375						380		
Met	Thr	Glu	Thr	Phe	Val	Leu	Thr	Met	Glu	Tyr	Lys			
385					390					395				

<210> 38

<211> 397

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly4Ser)5-extracellular domain of IL-2 R

<400> 38

Met	Asp	Arg	Met	Gln	Leu	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu
1				5					10					15	
Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu
			20					25					30		
Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile
		35					40					45			
Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe
	50					55				60					
Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu
65					70					75					80
Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys
				85					90					95	
Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile
			100					105					110		
Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala
		115					120					125			
Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe
	130					135					140				
Cys	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
145					150					155					160
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly

					165					170					175
Gly	Ser	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr
			180					185					190		
Phe	Lys	Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys
		195					200					205			
Lys	Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys
	210					215					220				
Thr	Gly	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr
225					230					235					240
Ser	Ser	Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu
				245					250					255	
Glu	Gln	Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro
			260					265					270		
Val	Asp	Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp
	275						280					285			
Glu	Asn	Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met
	290					295					300				
Val	Tyr	Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro
305					310					315					320
Ala	Glu	Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln
				325					330					335	
Pro	Gln	Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly
			340					345					350		
Glu	Glu	Lys	Pro	Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr
		355					360					365			
Ser	Cys	Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala
	370					375						380			
Ala	Thr	Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln			
385					390					395					

<210> 39

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of human IL-2 (Gly4Ser)5-extracellular domain of IL-2 R

<400> 39

Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His
1				5					10					15	
Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys
			20					25				30			
Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys
		35				40						45			
Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys
	50					55					60				
Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu
65				70						75				80	
Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu
			85						90					95	
Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala
			100				105						110		
Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Cys	Gln	Ser	Ile
		115					120					125			
Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		130				135						140			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Leu
145						150						155			160
Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Met
				165						170				175	
Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe

				180					185					190					
Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly	Asn	Ser				
		195					200						205						
Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr				
	210					215						220							
Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Glu				
225					230						235								240
Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gln	Ala				
				245					250					255					
Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala				
			260					265					270						
Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr	Tyr	Gln				
		275					280						285						
Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	Ser	Val				
	290					295					300								
Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Ile				
305					310						315				320				
Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	Lys	Pro				
				325					330					335					
Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Leu	Val				
			340					345					350						
Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala	Thr	Met	Glu				
		355					360						365						
Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln											
	370					375													

<210> 40  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Linker sequence (Gly4Ser)4

<400> 40  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gly Ser  
 20

<210> 41  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Linker sequence (Gly4Ser)5

<400> 41  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25

<210> 42  
 <211> 1215  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 42

```

atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcaccactt caagctctac ttcaagctct acagcggag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcacct ggagcagctt ttgatggacc tacaggagct cctgagcagc 180
atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca ccttcaaatt ttacttgccc 240
aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcac 360
agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggctctg acaacacatt tgagtgccaa 420
ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480
agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggttctgggt gaggttcagg tggaggttcg 540
gaactgtgtc tgtatgacct acccgaggtc cccaatgcca cattcaaagc cctctcctac 600
aagaacggca ccatcctaaa ctgtgaatgc aagagaggtt tccgaagact aaaggaattg 660
gtctatatgc gttgcttagg aaactcctgg agcagcaact gccagtgcac cagcaactcc 720
catgacaaat cgagaaagca agttacagct caacttgaac accagaaaga gcaacaaacc 780
acaacagaca tgcagaagcc aacacagtct atgcaccaag agaaccttac aggtcactgc 840
agggagccac ctcttgtaa acatgaagat tccaagagaa tctatcattt cgtggaagga 900
cagagtgttc actacgagtg tattccggga tacaaggctc tacagagagg tcctgctatt 960
agcatctgca agatgaagtg tgggaaaacg ggggtggact agccccagct cacatgtgta 1020
gatgaaagag aacaccaccg atttctggct agtgaggaat ctcaaggaag cagaaattct 1080
tctcccgaga gtgagacttc ctgccccata accaccacag acttcccaca acccacagaa 1140
acaactgcaa tgacggagac atttgtgctc acaatggagt ataaggggtg acatcaccat 1200
caccatcact aataa 1215

```

<210> 43

<211> 360

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3Ser)2-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 43

```

Ala Pro Thr Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1          5          10          15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20          25          30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35          40          45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50          55          60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65          70          75          80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85          90          95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100         105         110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115         120         125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Leu Cys
130         135         140
Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala
145         150         155         160
Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
165         170         175
Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser
180         185         190
His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg
195         200         205
Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg
210         215         220
Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser

```

225					230					235				240	
Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala	Thr
				245					250					255	
Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr	Tyr	Gln	Cys
			260					265					270		
Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	Ser	Val	Cys
		275					280					285			
Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Ile	Cys
	290					295				300					
Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	Lys	Pro	Gln
305					310					315					320
Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Leu	Val	Thr
				325					330					335	
Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Thr
			340					345					350		
Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln								
		355					360								

<210> 44

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)2-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 44

Met	Asp	Arg	Met	Gln	Leu	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu
1				5					10					15	
Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu
			20					25					30		
Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile
		35					40					45			
Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe
	50					55				60					
Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu
65				70					75					80	
Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys
			85					90					95		
Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile
		100					105						110		
Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala
		115					120					125			
Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe
	130				135					140					
Cys	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
145					150					155					160
Ser	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe
			165						170					175	
Lys	Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys
		180						185					190		
Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr
	195						200					205			
Gly	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser
	210					215				220					
Ser	Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu
225				230						235				240	
Gln	Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val
			245						250					255	
Asp	Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu
		260						265					270		
Asn	Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val



		275						280					285		
Tyr	Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala
	290					295					300				
Glu	Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro
305					310						315				320
Gln	Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu
				325					330					335	
Glu	Lys	Pro	Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser
			340					345					350		
Cys	Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala
		355					360					365			
Thr	Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln				
	370					375					380				

<210> 45

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3)- extracellular domain of IL-2 R

<400> 45

Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His
1				5					10					15	
Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys
			20					25					30		
Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys
		35				40						45			
Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys
	50					55					60				
Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu
65				70						75					80
Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu
			85						90					95	
Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala
			100					105					110		
Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Cys	Gln	Ser	Ile
		115					120						125		
Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro
	130					135						140			
Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr
145					150						155				160
Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly
			165						170					175	
Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp
			180					185						190	
Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln
		195					200						205		
Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met
	210					215						220			
Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys
225					230					235					240
Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His
				245					250					255	
Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr	Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg
			260					265						270	
Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly
		275					280						285		
Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu
	290					295						300			
Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	Lys	Pro	Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly

305					310					315					320
Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln
				325					330					335	
Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr
			340					345					350		
Glu	Tyr	Gln													
		355													

<210> 46

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3)-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 46

Met	Asp	Arg	Met	Gln	Leu	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu
1			5					10					15		
Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	
			20					25				30			
Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile
		35					40				45				
Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe
		50				55					60				
Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu
65					70					75					80
Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys
				85					90					95	
Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile
			100					105					110		
Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala
		115					120					125			
Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe
		130				135					140				
Cys	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Glu	Leu	Cys	Asp
145					150					155					160
Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Met	Ala	Tyr
				165						170				175	
Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe	Arg	Arg
			180					185					190		
Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly	Asn	Ser	Ser	His
		195					200					205			
Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr	Arg	Asn
		210				215						220			
Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Glu	Arg	Lys
225					230						235				240
Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gln	Ala	Ser	Leu
				245						250				255	
Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala	Thr	Glu
			260					265					270		
Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr	Tyr	Gln	Cys	Val
		275					280					285			
Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	Ser	Val	Cys	Lys
		290				295					300				
Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Ile	Cys	Thr
305					310						315				320
Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	Lys	Pro	Gln	Ala
				325						330				335	
Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	Thr
			340					345					350		
Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Thr	Ser

355  
Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln  
370 375

360

365

<210> 47  
<211> 1170  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)2-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 47  
atggacagga tgcaactcct gtcttgatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaacacagt 60  
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120  
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180  
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240  
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttacttta 300  
agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaaactaaa gggatctgaa 360  
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420  
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggagggtc tgggtggagg 480  
tcagagctct gtgacgatga cccgccagag atcccacag ccacattcaa agccatggcc 540  
tacaaggaag gaaccatggt gaactgtgaa tgcaagagag gtttccgcag aataaaaagc 600  
gggtcactct atatgctctg tacaggaaac tctagccact cgtcctggga caaccaatgt 660  
caatgcacaa gctctgccac tcggaacaca acgaaacaag tgacacctca acctgaagaa 720  
cagaaagaaa ggaaaaccac agaaatgcaa agtccaatgc agccagtgga ccaagcgagc 780  
cttcagggtc actgcagggg acctccacca tgggaaaatg aagccacaga gagaatttat 840  
catttcgtgg tggggcagat ggtttattat cagtgcgtcc agggatacag ggctctacac 900  
agaggtcctg ctgagagcgt ctgcaaaatg acccacggga agacaagggtg gaccagccc 960  
cagctcatat gcacaggtga aatggagacc agtcagtttc cagggtgaaga gaagcctcag 1020  
gcaagccccg aaggccgtcc tgagagtgag acttctctgcc tcgtcacaac aacagatttt 1080  
caaatacaga cagaaatggc tgcaaccatg gagacgtcca tatttacaac agagtaccag 1140  
ggtggacatc accatcacca tcactaataa 1170

<210> 48  
<211> 1155  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3)-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 48  
atggacagga tgcaactcct gtcttgatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaacacagt 60  
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120  
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180  
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240  
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttacttta 300  
agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaaactaaa gggatctgaa 360  
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420  
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggagggtg gctctgtgac 480  
gatgaccgcg cagagatccc acacgccaca ttcaaagcca tggcctacaa ggaaggaacc 540  
atgttgaact gtgaatgcaa gagaggtttc cgcagaataa aaagcgggtc actctatatg 600  
ctctgtacag gaaactctag cactcgtcc tgggacaacc aatgtcaatg cacaagctct 660  
gccactcgga acacaagtaa acaagtgaca cctcaacctg aagaacagaa agaaaggaaa 720  
accacagaaa tgcaaagtcc aatgcagcca gtggaccaag cgagccttcc aggtcactgc 780  
aggaacctc caccatggga aatgaagcc acagagagaa tttatcattt cgtggtgggg 840  
cagatggttt attatcagtg cgtccagggg tacagggctc tacacagagg tcctgctgag 900  
agcgtctgca aatgaccga cggaagaca aggtggacc agccccagct catatgcaca 960  
ggtgaaatgg agaccagtca gtttccaggt gaagagaagc ctcaggcaag ccccgaggc 1020  
cgtcctgaga gtgagacttc ctgcctcgtc acaacaacag attttcaaat acagacagaa 1080

atggctgcaa ccatggagac gtccatattt acaacagagt accaggggtgg acatcaccat 1140  
caccatcact aataa 1155

<210> 49  
<211> 1221  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)5-  
extracellular domain of IL-2 R

<400> 49  
atggacagga tgcaactcct gtcttgatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60  
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120  
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180  
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240  
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatthagctc aaagcaaaaa ctttacttta 300  
agaccagggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaaactaaa gggatctgaa 360  
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420  
tggattacct tttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggagggtgg atcagggtgga 480  
ggtggatctg gtggagggtgg atcagggtgga ggtggatccg gtggagggtgg atctgagctc 540  
tgtgacgatg acccgccaga gatcccacac gccacattca aagccatggc ctacaaggaa 600  
ggaacctatg tgaactgtga atgcaagaga ggtttccgca gaataaaaag cgggtcactc 660  
tatatgctct gtacaggaaa ctctagccac tcgtcctggg acaaccaatg tcaatgcaca 720  
agctctgcca ctcggaacac aacgaaacaa gtgacacctc aacctgaaga acagaaagaa 780  
aggaaaacca cagaaatgca aagtccaatg cagccagtgg accaagcgag ctttccagggt 840  
cactgcaggg aacctccacc atgggaaaat gaagccacag agagaattta tcatctcgtg 900  
gtggggcaga tggtttatta tcagtgcgtc cagggataca gggctctaca cagaggctct 960  
gctgagagcg tctgcaaaat gaccacggg aagacaaggt ggaccagcc ccagctcata 1020  
tgcacaggtg aaatggagac cagtcagttt ccagggtgaag agaagcctca ggcaagcccc 1080  
gaaggccgct ctgagagtga gacttctctc ctcgtcacia caacagattt tcaaatagag 1140  
acagaaatgg ctgcaacat ggagacgtcc atatttacia cagagtacca ggggtggacat 1200  
caccatcacc atcactaata a 1221

<210> 50  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> (Gly4Ser)3 linker

<400> 50  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15

<210> 51  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> (Gly4Ser)2 linker

<400> 51  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5 10

<210> 52  
<211> 5  
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> (Gly4Ser)1 linker

<400> 52

Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5

<210> 53

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Kozak sequence

<400> 53

gccaccatgg

10

<210> 54

<211> 412

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2  
(Gly4Ser)4-extracellular domain of IL-2 R + glycine  
spacer and poly-histidine region

<400> 54

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu  
1 5 10 15  
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala  
20 25 30  
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu  
35 40 45  
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn  
50 55 60  
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu  
65 70 75 80  
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu  
85 90 95  
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe  
100 105 110  
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val  
115 120 125  
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp  
130 135 140  
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys  
145 150 155 160  
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
165 170 175  
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys  
180 185 190  
Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser  
195 200 205  
Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg  
210 215 220  
Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser  
225 230 235 240  
Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln  
245 250 255

Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp  
 260 265 270  
 Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His  
 275 280 285  
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr  
 290 295 300  
 His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys  
 325 330 335  
 Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg  
 340 345 350  
 Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn  
 355 360 365  
 Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe  
 370 375 380  
 Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr  
 385 390 395 400  
 Met Glu Tyr Lys Gly Gly His His His His His His  
 405 410

<210> 55

<211> 417

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly4Ser)5-  
 extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer  
 and poly-histidine region

<400> 55

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala  
 20 25 30  
 Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu  
 35 40 45  
 Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn  
 50 55 60  
 Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu  
 85 90 95  
 Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe  
 100 105 110  
 Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val  
 115 120 125  
 Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp  
 130 135 140  
 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 165 170 175  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 180 185 190  
 Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr  
 195 200 205  
 Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys  
 210 215 220  
 Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu  
 225 230 235 240  
 Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp

				245					250					255			
Lys	Ser	Arg	Lys	Gln	Val	Thr	Ala	Gln	Leu	Glu	His	Gln	Lys	Glu	Gln		
			260					265					270				
Gln	Thr	Thr	Thr	Asp	Met	Gln	Lys	Pro	Thr	Gln	Ser	Met	His	Gln	Glu		
		275					280					285					
Asn	Leu	Thr	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Lys	His	Glu	Asp		
	290					295					300						
Ser	Lys	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Glu	Gly	Gln	Ser	Val	His	Tyr	Glu		
305					310					315					320		
Cys	Ile	Pro	Gly	Tyr	Lys	Ala	Leu	Gln	Arg	Gly	Pro	Ala	Ile	Ser	Ile		
				325						330					335		
Cys	Lys	Met	Lys	Cys	Gly	Lys	Thr	Gly	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Thr		
			340					345					350				
Cys	Val	Asp	Glu	Arg	Glu	His	His	Arg	Phe	Leu	Ala	Ser	Glu	Glu	Ser		
		355					360					365					
Gln	Gly	Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Pro	Ile		
	370					375					380						
Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Thr	Thr	Ala	Met	Thr	Glu		
385					390					395					400		
Thr	Phe	Val	Leu	Thr	Met	Glu	Tyr	Lys	Gly	Gly	His	His	His	His	His		
				405					410						415		
His																	

<210> 56

<211> 408

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer  
and poly-histidine region

<400> 56

Met	Asp	Ser	Met	Gln	Leu	Ala	Ser	Cys	Val	Thr	Leu	Thr	Leu	Val	Leu		
1			5					10						15			
Leu	Val	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala		
		20					25						30				
Glu	Ala	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	His	Leu		
		35				40						45					
Glu	Gln	Leu	Leu	Met	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Ser	Arg	Met	Glu	Asn		
		50			55						60						
Tyr	Arg	Asn	Leu	Lys	Leu	Pro	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Leu		
65				70				75						80			
Pro	Lys	Gln	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	Asp	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Asp	Glu		
			85				90						95				
Leu	Gly	Pro	Leu	Arg	His	Val	Leu	Asp	Leu	Thr	Gln	Ser	Lys	Ser	Phe		
		100					105						110				
Gln	Leu	Glu	Asp	Ala	Glu	Asn	Phe	Ile	Ser	Asn	Ile	Arg	Val	Thr	Val		
		115				120						125					
Val	Lys	Leu	Lys	Gly	Ser	Asp	Asn	Thr	Phe	Glu	Cys	Gln	Phe	Asp	Asp		
		130				135					140						
Glu	Ser	Ala	Thr	Val	Val	Asp	Phe	Leu	Arg	Arg	Trp	Ile	Ala	Phe	Cys		
145					150					155					160		
Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Ser	Pro	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
			165					170					175				
Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Leu	Cys	Leu	Tyr	Asp	Pro		
			180				185						190				
Pro	Glu	Val	Pro	Asn	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Leu	Ser	Tyr	Lys	Asn	Gly		
		195				200						205					
Thr	Ile	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Leu	Lys	Glu		
		210				215						220					

Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln  
 225 230 235 240  
 Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln  
 245 250 255  
 Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro  
 260 265 270  
 Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro  
 275 280 285  
 Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu  
 290 295 300  
 Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln  
 305 310 315 320  
 Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly  
 325 330 335  
 Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg  
 340 345 350  
 Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu  
 355 360 365  
 Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr  
 370 375 380  
 Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys  
 385 390 395 400  
 Gly Gly His His His His His His  
 405

<210> 57

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of IL-2 (Gly3Ser)3-  
 extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer  
 and poly-histidine region

<400> 57

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala  
 20 25 30  
 Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu  
 35 40 45  
 Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn  
 50 55 60  
 Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu  
 85 90 95  
 Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe  
 100 105 110  
 Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val  
 115 120 125  
 Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp  
 130 135 140  
 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 165 170 175  
 Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro  
 180 185 190  
 Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn  
 195 200 205  
 Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met



210						215						220			
Arg	Cys	Leu	Gly	Asn	Ser	Trp	Ser	Ser	Asn	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Asn
225						230				235					240
Ser	His	Asp	Lys	Ser	Arg	Lys	Gln	Val	Thr	Ala	Gln	Leu	Glu	His	Gln
				245					250					255	
Lys	Glu	Gln	Gln	Thr	Thr	Thr	Asp	Met	Gln	Lys	Pro	Thr	Gln	Ser	Met
			260					265					270		
His	Gln	Glu	Asn	Leu	Thr	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Lys
		275					280						285		
His	Glu	Asp	Ser	Lys	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Glu	Gly	Gln	Ser	Val
	290					295					300				
His	Tyr	Glu	Cys	Ile	Pro	Gly	Tyr	Lys	Ala	Leu	Gln	Arg	Gly	Pro	Ala
305					310						315				320
Ile	Ser	Ile	Cys	Lys	Met	Lys	Cys	Gly	Lys	Thr	Gly	Trp	Thr	Gln	Pro
				325					330					335	
Gln	Leu	Thr	Cys	Val	Asp	Glu	Arg	Glu	His	His	Arg	Phe	Leu	Ala	Ser
			340					345					350		
Glu	Glu	Ser	Gln	Gly	Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser
		355					360					365			
Cys	Pro	Ile	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Thr	Thr	Ala
	370					375					380				
Met	Thr	Glu	Thr	Phe	Val	Leu	Thr	Met	Glu	Tyr	Lys	Gly	Gly	His	His
385					390					395					400
His	His	His	His												

<210> 58

<211> 388

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)2-  
extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer  
and poly-histidine region

<400> 58

Met	Asp	Arg	Met	Gln	Leu	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu
1				5					10					15	
Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu
			20					25					30		
Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile
		35					40					45			
Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe
	50					55				60					
Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu
65					70					75					80
Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys
			85					90					95		
Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile
			100				105						110		
Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala
	115						120					125			
Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe
130						135					140				
Cys	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
145					150					155					160
Ser	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe
			165						170					175	
Lys	Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys
		180						185					190		
Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr
		195					200					205			

Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser  
 210 215 220  
 Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu  
 225 230 235 240  
 Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val  
 245 250 255  
 Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu  
 260 265 270  
 Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val  
 275 280 285  
 Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala  
 290 295 300  
 Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro  
 305 310 315 320  
 Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu  
 325 330 335  
 Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser  
 340 345 350  
 Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala  
 355 360 365  
 Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Gly Gly His His  
 370 375 380  
 His His His His  
 385

<210> 59

<211> 392

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)3-  
 extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer  
 and poly-histidine region

<400> 59

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15  
 Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30  
 Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60  
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys  
 85 90 95  
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile  
 100 105 110  
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125  
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140  
 Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro  
 165 170 175  
 His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn  
 180 185 190  
 Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr  
 195 200 205  
 Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys

210						215						220						
Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro			
225					230						235				240			
Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro			
				245						250					255			
Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro			
			260					265						270				
Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val			
		275					280					285						
Gly	Gln	Met	Val	Tyr	Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His			
	290					295						300						
Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg			
305					310						315				320			
Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln			
				325					330						335			
Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	Lys	Pro	Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu			
			340					345						350				
Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr			
		355					360					365						
Glu	Met	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln			
	370					375						380						
Gly	Gly	His	His	His	His	His	His											
385					390													

<210> 60

<211> 396

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)4-  
extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer  
and poly-histidine region

<400> 60

Met	Asp	Arg	Met	Gln	Leu	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu			
1			5						10					15				
Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu			
			20					25						30				
Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile			
		35					40					45						
Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe			
	50					55					60							
Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu			
65					70					75					80			
Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys			
			85					90						95				
Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile			
			100				105							110				
Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala			
		115					120						125					
Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe			
		130				135					140							
Cys	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly			
145					150						155				160			
Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro			
			165						170					175				
Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly			
		180						185						190				
Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Lys	Ser			
		195					200							205				
Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp			
	210					215								220				

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu  
 245 250 255  
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His  
 260 265 270  
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr  
 275 280 285  
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr  
 290 295 300  
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met  
 325 330 335  
 Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu  
 340 345 350  
 Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe  
 355 360 365  
 Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr  
 370 375 380  
 Thr Glu Tyr Gln Gly Gly His His His His His  
 385 390 395

<210> 61

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)4-  
 extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer  
 and poly-histidine region

<400> 61

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15  
 Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30  
 Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60  
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys  
 85 90 95  
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile  
 100 105 110  
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125  
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140  
 Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys  
 165 170 175  
 Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala  
 180 185 190  
 Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg  
 195 200 205  
 Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser  
 210 215 220  
 His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg

225					230					235				240	
Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Glu	Arg
				245					250					255	
Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gln	Ala	Ser
			260					265					270		
Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala	Thr
		275					280					285			
Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr	Tyr	Gln	Cys
	290					295					300				
Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	Ser	Val	Cys
305					310					315					320
Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Ile	Cys
				325					330					335	
Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Glu	Lys	Pro	Gln
			340					345					350		
Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Leu	Val	Thr
		355					360					365			
Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Thr
	370					375					380				
Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln	Gly	Gly	His	His	His	His	His	His
385					390					395					400

<210> 62

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3Ser)3-  
extracellular domain of mutIL-2 R

<400> 62

Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His
1				5					10					15	
Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys
			20					25					30		
Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys
		35				40						45			
Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys
	50				55					60					
Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu
65				70					75						80
Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu
			85						90					95	
Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala
			100				105						110		
Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Cys	Gln	Ser	Ile
	115					120						125			
Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
	130				135						140				
Ser	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe
145				150					155						160
Lys	Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys
			165					170						175	
Arg	Gly	Phe	Thr	Ser	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr
			180					185					190		
Gly	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser
	195						200					205			
Ser	Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu
	210				215						220				
Gln	Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val
225				230						235					240
Asp	Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu

				245					250					255			
Asn	Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val		
				260				265					270				
Tyr	Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala		
		275					280					285					
Glu	Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro		
	290					295					300						
Gln	Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Glu	Met	Glu	Thr	Ser	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu		
305					310					315					320		
Glu	Lys	Pro	Gln	Ala	Ser	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser		
				325				330						335			
Cys	Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr	Glu	Met	Ala	Ala		
			340					345					350				
Thr	Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln						
		355					360										

<210> 63  
 <211> 1182  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)3-  
 extracellular domain of mutIL-2 R Mut

<400> 63  
 atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60  
 gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120  
 ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180  
 acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240  
 gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatthagctc aaagcaaaaa ctttctactta 300  
 agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaaactaaa gggatctgaa 360  
 acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420  
 tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggagggtt tgggtggagg 480  
 tcagggtggag gttcggagct ctgtgacgat gaccgcag agatcccaca cgccacattc 540  
 aaagccatgg cctacaagga aggaaccatg ttgaaactgtg aatgcaagag aggtttcacc 600  
 tcaataaaaa gcgggtcact ctatatgctc tgtacaggaa actctagcca ctctgctctg 660  
 gacaaccaat gtcaatgac aagctctgcc actcggaaaca caacgaaaca agtgacacct 720  
 caacctgaag aacagaaaga aaggaaaacc acagaaatgc aaagtccaat gcagccagtg 780  
 gaccaagcga gccttcagg tcaactgcagg gaacctccac catgggaaaa tgaagccaca 840  
 gagagaattt atcatttcgt ggtggggcag atgggtttatt atcagtgcgt ccagggatag 900  
 agggctctac acagaggtcc tgctgagagc gtctgcaaaa tgaccacgg gaagacaagg 960  
 tggaccagc cccagctcat atgcacaggt gaaatggaga ccagtcagtt tccaggtgaa 1020  
 gagaagcctc aggcaagccc cgaaggcgt cctgagagtg agacttctctg cctctctaca 1080  
 acaacagatt ttcaaataca gacagaaatg gctgcaacca tggagacgct catatattaca 1140  
 acagagtacc aggggtggaca tcaccatcac catcactaat aa 1182

<210> 64  
 <211> 372  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Synthesized mature form IL-2 (Gly4Ser)4-  
 extracellular domain of mutIL-2 R

<400> 64  
 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30  
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60  
 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95  
 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110  
 Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile  
 115 120 125  
 Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro  
 145 150 155 160  
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly  
 165 170 175  
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Thr Ser Ile Lys Ser  
 180 185 190  
 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp  
 195 200 205  
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys  
 210 215 220  
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu  
 225 230 235 240  
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His  
 245 250 255  
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr  
 260 265 270  
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr  
 275 280 285  
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His  
 290 295 300  
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met  
 305 310 315 320  
 Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu  
 325 330 335  
 Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe  
 340 345 350  
 Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr  
 355 360 365  
 Thr Glu Tyr Gln  
 370

<210> 65

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)4-  
extracellular domain of mutIL-2 R

<400> 65

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60  
 gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120  
 ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180  
 acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240  
 gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300  
 agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360  
 acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420  
 tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggtgg atctgggtgga 480  
 ggtggatcag gtggaggtgg atccggtgga ggtggatctg agctctgtga cgatgaccocg 540  
 ccagagatcc cacacgccac attcaaagcc atggcctaca aggaaggaac catgttgaac 600

tgtgaatgca	agagagggtt	cacctcaata	aaaagcgggt	cactctatat	gctctgtaca	660
ggaaactcta	gccactcgtc	ctgggacaac	caatgtcaat	gcacaagctc	tgccactcgg	720
aacacaacga	aacaagtgac	acctcaacct	gaagaacaga	aagaaaggaa	aaccacagaa	780
atgcaaagtc	caatgcagcc	agtggaccaa	gcgagccttc	caggctactg	cagggaacct	840
ccacccatggg	aaaatgaagc	cacagagaga	atztatcatt	tcgtggtggg	gcagatggtt	900
tattatcagt	gcgtccaggg	atacagggct	ctacacagag	gtcctgctga	gagcgtctgc	960
aaaatgacct	acgggaagac	aaggtggacc	cagccccagc	tcatatgcac	aggtgaaatg	1020
gagaccagtc	agtttccagg	tgaagagaag	cctcaggcaa	gccccgaagg	ccgtcctgag	1080
agtgagactt	cctgcctcgt	cacaacaaca	gattttcaaa	tacagacaga	aatggctgca	1140
acccatggaga	cgcccatatt	tacaacagag	taccaggggtg	gacatcacca	tcaccatcac	1200
taataa						1206



**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Слитый белок, содержащий:

(a) первый полипептид, содержащий инерлейкин-2 (IL-2) или его функциональный вариант или фрагмент; и

(b) второй полипептид, слитый в пределах рамки считывания с указанным первым полипептидом, причем указанный второй полипептид содержит внеклеточный домен рецептора интерлейкина-2 альфа (IL-2R $\alpha$ ) или его функциональный вариант или фрагмент, причем указанный слитый белок характеризуется активностью IL-2.

2. Слитый белок по п. 1, причем указанный слитый белок характеризуется увеличенной активностью IL-2 по сравнению с нативным или рекомбинантным IL-2.

3. Слитый белок по любому из пп. 1 или 2, причем указанный слитый белок характеризуется увеличенной стойкой стимуляцией IL-2 несущих IL-2R лимфоцитов *in vivo* по сравнению с нативным или рекомбинантным IL-2.

4. Слитый белок по любому из пп. 1-3, в котором

(a) указанный первый полипептид, содержащий IL-2, характеризуется по меньшей мере 70% идентичностью последовательности относительно SEQ ID NO: 2; и/или,

(b) указанный второй полипептид, содержащий внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ , характеризуется по меньшей мере 70% идентичностью последовательности относительно SEQ ID NO: 7.

5. Слитый белок по п. 4, в котором

(a) указанный первый полипептид, содержащий IL-2, характеризуется по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% идентичностью последовательности относительно SEQ ID NO: 2; и/или,

(b) указанный второй полипептид, содержащий внеклеточный домен IL-2R $\alpha$ , характеризуется по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% идентичностью последовательности относительно SEQ ID NO: 7.

6. Слитый белок по любому из пп. 1-5, дополнительно содержащий линкерную последовательность, слитую в пределах рамки считывания, между указанным первым полипептидом и указанным вторым полипептидом.

7. Слитый белок по п. 6, в котором линкерная последовательность содержит:

- (a) глицин/сериновый линкер;
- (b) последовательность, представленную в SEQ ID NO:11, 12, 13, 14, 15, 40, 41, 50, 51 или 52; или
- (c) последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% или 95% идентичностью последовательности относительно любой из SEQ ID NO:11, 12, 13, 14, 15, 40, 41, 50, 51 или 52.

8. Слитый белок по п. 7, причем слитый белок содержит следующее:

- (a) аминокислотная последовательность согласно любой из SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 или 61; или
- (b) последовательность, характеризующаяся по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% относительно любой из SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 или 61.

9. Слитый белок по п. 7, причем слитый белок содержит по меньшей мере одну мутацию во внеклеточном домене IL-2R $\alpha$ .

10. Слитый белок по п. 9, причем слитый белок содержит следующее:

- (a) аминокислотная последовательность согласно любой из SEQ ID NO: 62 или 64; или
- (b) последовательность, характеризующаяся по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% относительно любой из SEQ ID NO: 62 или 64.

11. Полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок по любому из пп. 1-10.

12. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по п. 11.

13. Клетка-хозяин по п. 12, причем клетка-хозяин содержит клетку СНО или клетку COS.

14. Способ получения слитого белка по любому из пп. 1-10, причем указанный способ включает введение в клетку-хозяина полинуклеотида, кодирующего слитый белок по любому из пп. 1-8, и экспрессию слитого белка в клетке-хозяине.

15. Способ по п. 14, при котором полинуклеотид, кодирующий слитый белок, является функционально связанным с промотором, активным в клетке-хозяине.

16. Способ уменьшения иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в уменьшении иммунного ответа, терапевтически эффективного количества слитого белка по любому из пп. 1-10.

17. Способ по п. 16, при котором указанный субъект характеризуется наличием аутоиммунного заболевания.

18. Способ по п. 17, при котором указанное аутоиммунное заболевание включает в себя сахарный диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, глютенную энтеропатию, системную красную волчанку, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит или системный склероз, реакцию «трансплантат против хозяина», псориаз, гнездную алопецию или индуцированный вирусом гепатита С (HCV) васкулит.

19. Способ по любому из пп. 16-18, при котором терапевтически эффективное количество слитого белка содержит  $10^3$  -  $10^6$  МЕ активности IL-2 на организм взрослого или

$10^4 \pm 100$ -кратную активность IL-2 на организм взрослого для уменьшения иммунного ответа.

20. Способ увеличения иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в увеличении иммунного ответа, терапевтически эффективного количества слитого белка по любому из пп. 1-10.

21. Способ усиления иммуногенности вакцины у субъекта, включающий:

(a) введение субъекту терапевтически эффективного количества слитого белка по любому из пп. 1-10; и

(b) введение субъекту вакцины,

причем указанный слитый белок усиливает иммуногенность вакцины.

22. Способ преодоления подавленного иммунного ответа на вакцину у субъекта, включающий:

(a) введение субъекту терапевтически эффективного количества слитого белка по любому из пп. 1-10; и

(b) введение субъекту вакцины,

причем указанный слитый белок преодолевает указанный подавленный иммунный ответ на указанную вакцину.

23. Способ по п. 21 или 22, при котором введение указанного терапевтически эффективного количества слитого белка и введение указанной вакцины является последовательным, в любом порядке.

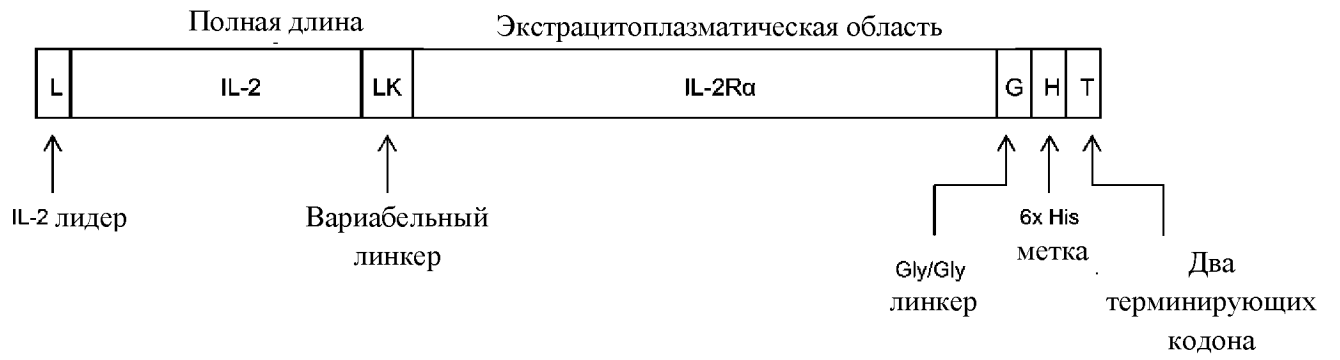
24. Способ по п. 21 или 22, при котором введение указанного терапевтически эффективного количества указанного слитого белка и введение вакцины является одновременным.

25. Способ по любому из пп. 21-24, при котором указанная вакцина представляет собой противораковую вакцину.

26. Способ по любому из пп. 20-25, при котором терапевтически эффективное количество слитого белка содержит по меньшей мере  $10^4$  -  $10^7$  МЕ активности ПЛ-2 на организм взрослого или по меньшей мере  $10^5 \pm 100$  активность ПЛ-2 на организм взрослого для увеличения иммунного ответа.

27. Способ по любому из пп. 14-26, при котором указанный субъект представляет собой человека.

28. Способ по любому из пп. 14-26, при котором указанный субъект представляет собой одомашненное млекопитающее или сельскохозяйственное млекопитающее.



ФИГУРА 1

Конструкт	Предсказанная последовательность белка
IL-2	MSMQLASCVTLTLVLLVNSAFTSSSTSSSTAEAQQQQOQQOQHLEQLLMDLQELLS
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAFTSSSTSSSTAEAQQQQ-OQQOQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAFTSSSTSSSTAEAQQQQ-OQQOQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAFTSSSTSSSTAEAQQQQ-OQQOQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAFTSSSTSSSTAEAQQQQ-OQQOQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2Rα	-----
IL-2	RMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDQLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	RMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDQLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	RMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDQLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	RMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDQLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	RMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDQLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2Rα	-----
IL-2	ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRWIAFCOSIISTSPQ-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRWIAFCOSIISTSPQGGGGSGGGG9-
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRWIAFCOSIISTSPQGGGGSGGGGSG
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRWIAFCOSIISTSPQGGGGSGGG9--
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRWIAFCOSIISTSPQGGGGSGG----
IL-2Rα	-----
IL-2	-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	----GGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCI
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	GGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCI
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	-----GGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCI
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	-----GSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCI
IL-2Rα	-----ELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCI
IL-2	-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2Rα	GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2	-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHH
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHH
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHH
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHH
IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKGTGWTQPQLTCVDEREHH
IL-2	-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFFVLTMEYKGGHHHHHH
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFFVLTMEYKGGHHHHHH
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFFVLTMEYKGGHHHHHH
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFFVLTMEYKGGHHHHHH
IL-2Rα	RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFFVLTMEYK-----

ФИГУРА 2А

IL-2  
IL-2-(G3S) 2-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 3-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 4-IL-2Ra  
IL-2-(G4S) 4-IL-2Ra  
IL-2Ra

MYRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRML  
MDRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRML  
MDRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRML  
MDRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRML  
MDRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRML

IL-2  
IL-2-(G3S) 2-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 3-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 4-IL-2Ra  
IL-2-(G4S) 4-IL-2Ra  
IL-2Ra

TFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSE  
TFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSE  
TFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSE  
TFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSE  
TFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSE

IL-2  
IL-2-(G3S) 2-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 3-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 4-IL-2Ra  
IL-2-(G4S) 4-IL-2Ra  
IL-2Ra

TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT-----  
TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGS-----GGGSELCDDDP  
TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGG----SGGGSGGGSELCDDDP  
TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGG----SGGGSGGGSELCDDDP  
TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSELCDDDP  
-----ELCDDDP

IL-2  
IL-2-(G3S) 2-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 3-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 4-IL-2Ra  
IL-2-(G4S) 4-IL-2Ra  
IL-2Ra

PEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCTSSATR  
PEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCTSSATR  
PEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCTSSATR  
PEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCTSSATR  
PEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCTSSATR

IL-2  
IL-2-(G3S) 2-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 3-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 4-IL-2Ra  
IL-2-(G4S) 4-IL-2Ra  
IL-2Ra

NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMV  
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMV  
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMV  
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMV  
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMV

IL-2  
IL-2-(G3S) 2-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 3-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 4-IL-2Ra  
IL-2-(G4S) 4-IL-2Ra  
IL-2Ra

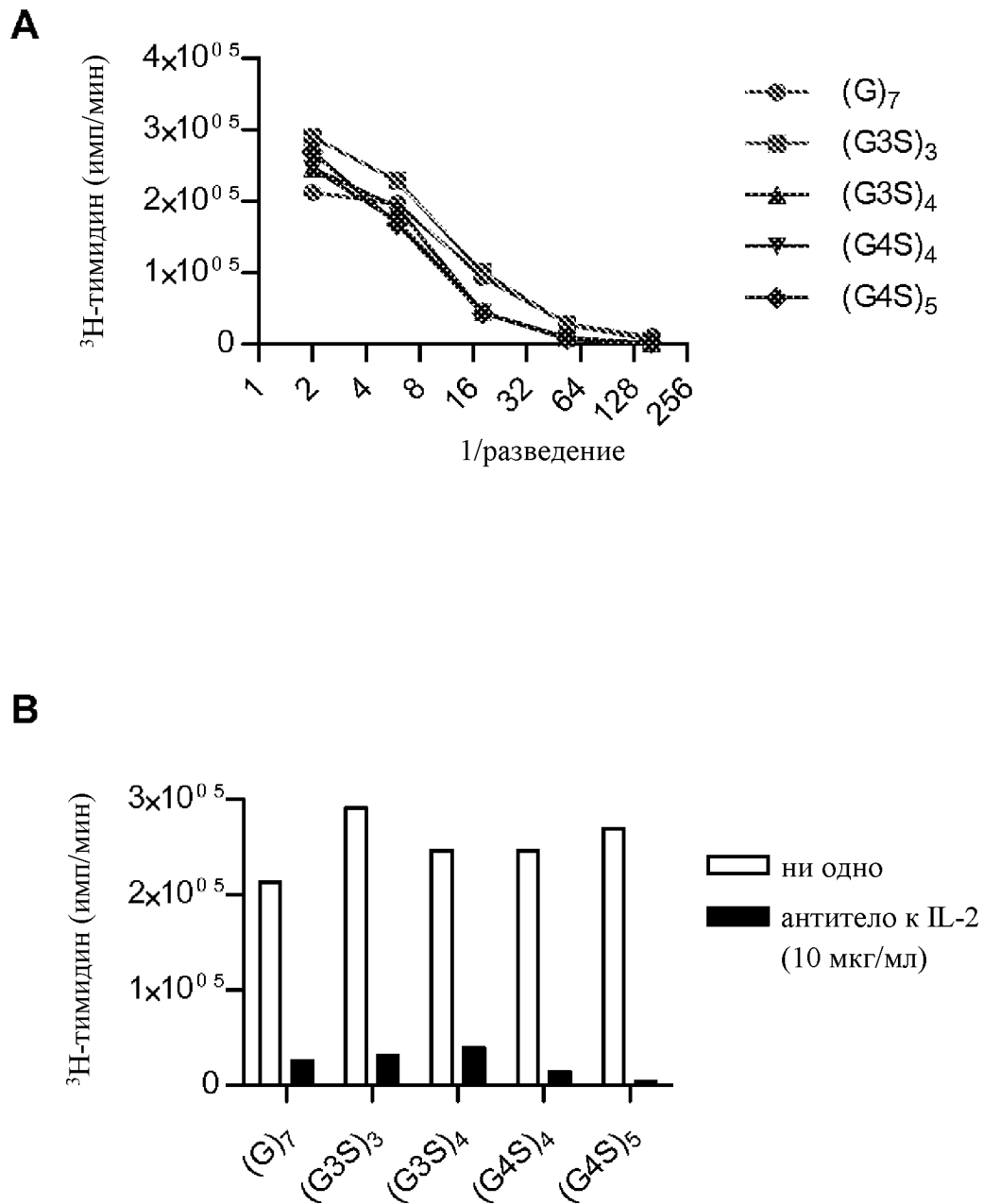
YYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPE  
YYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPE  
YYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPE  
YYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPE  
YYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPE

IL-2  
IL-2-(G3S) 2-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 3-IL-2Ra  
IL-2-(G3S) 4-IL-2Ra  
IL-2-(G4S) 4-IL-2Ra  
IL-2Ra

SETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHH  
SETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHH  
SETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHH  
SETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHH  
SETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ-----

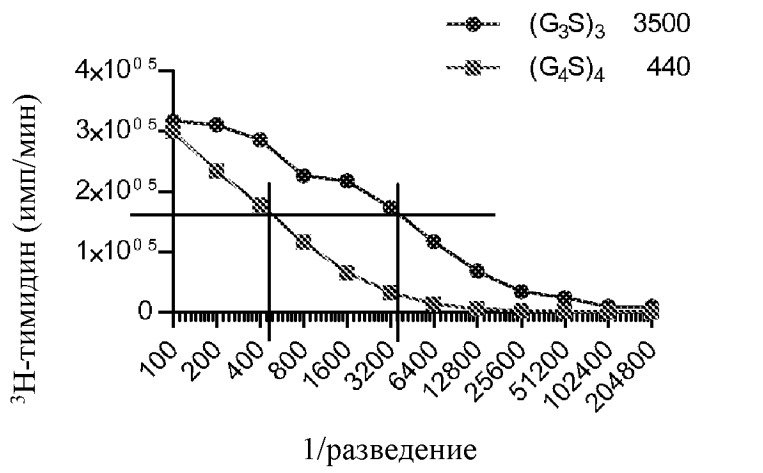
ФИГУРА 2В



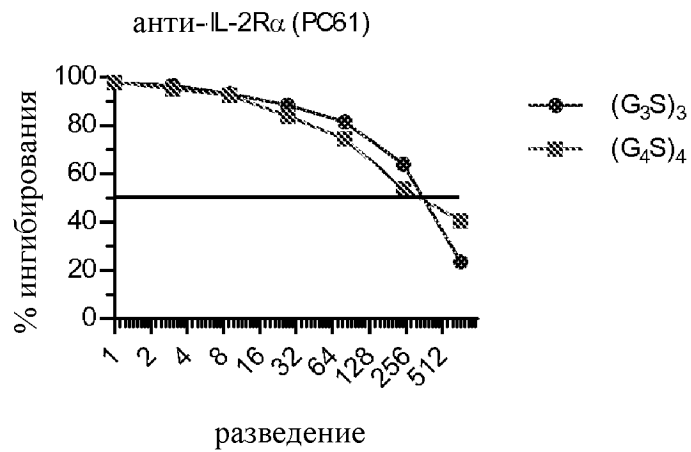
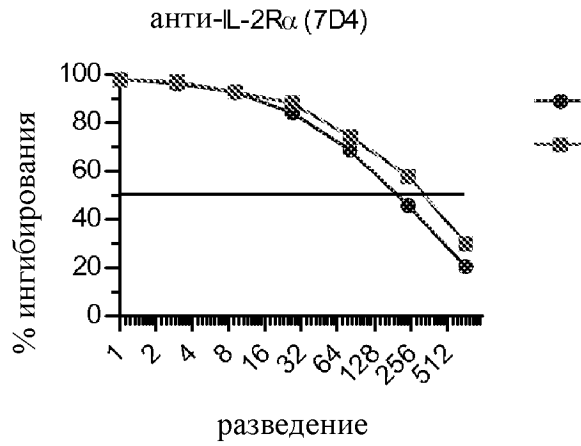


ФИГУРА 3

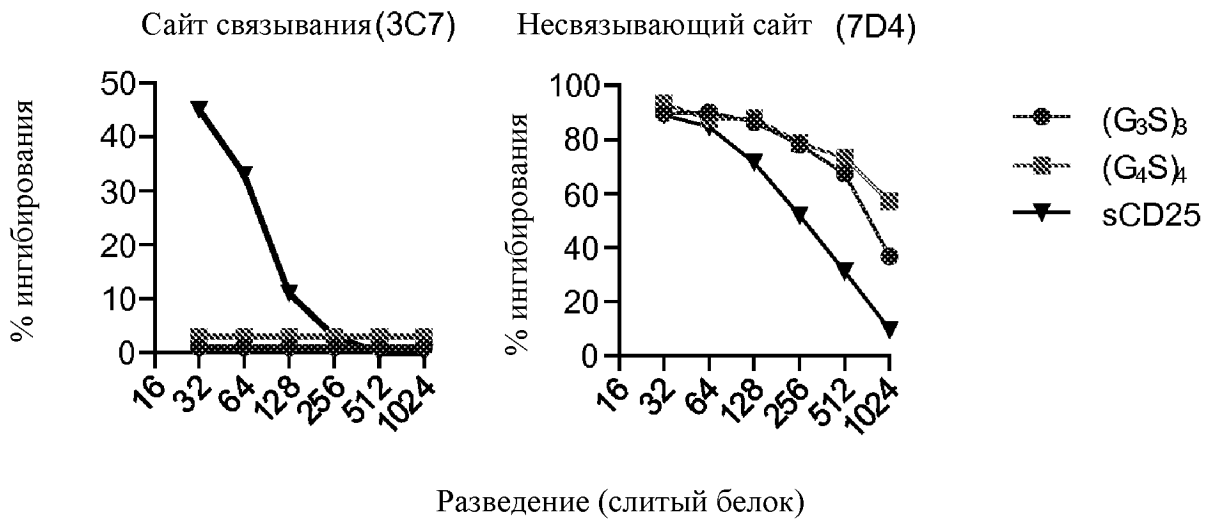
$\frac{1}{2}$  максимальной  
активности  
Ед/м



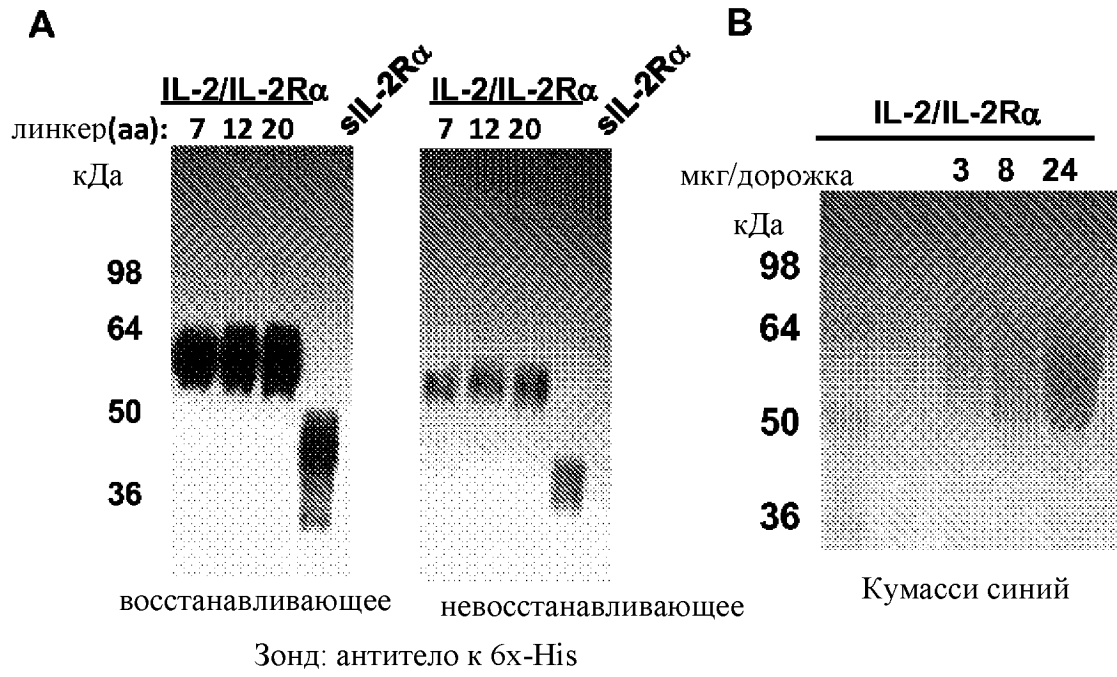
**В**



**ФИГУРА 4**

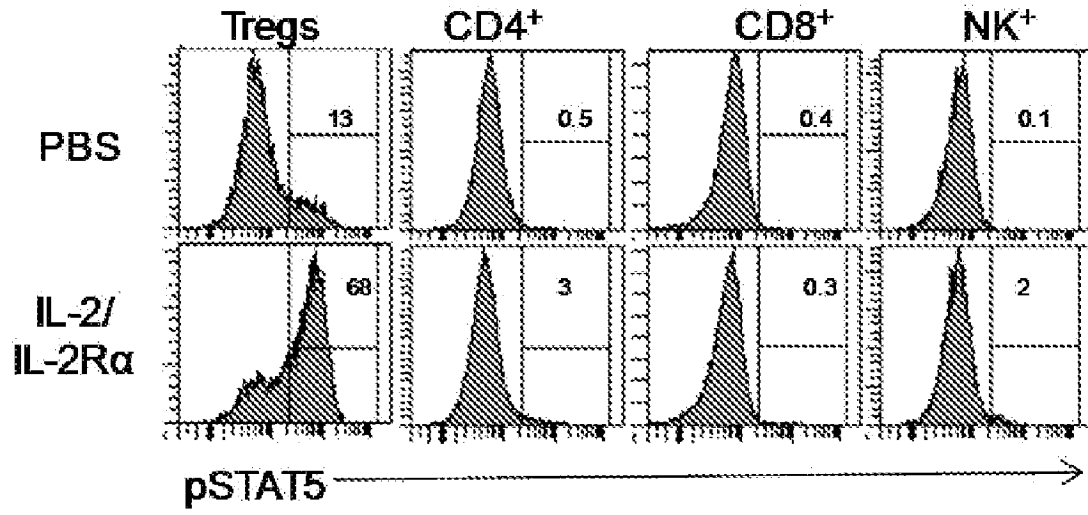


ФИГУРА 5

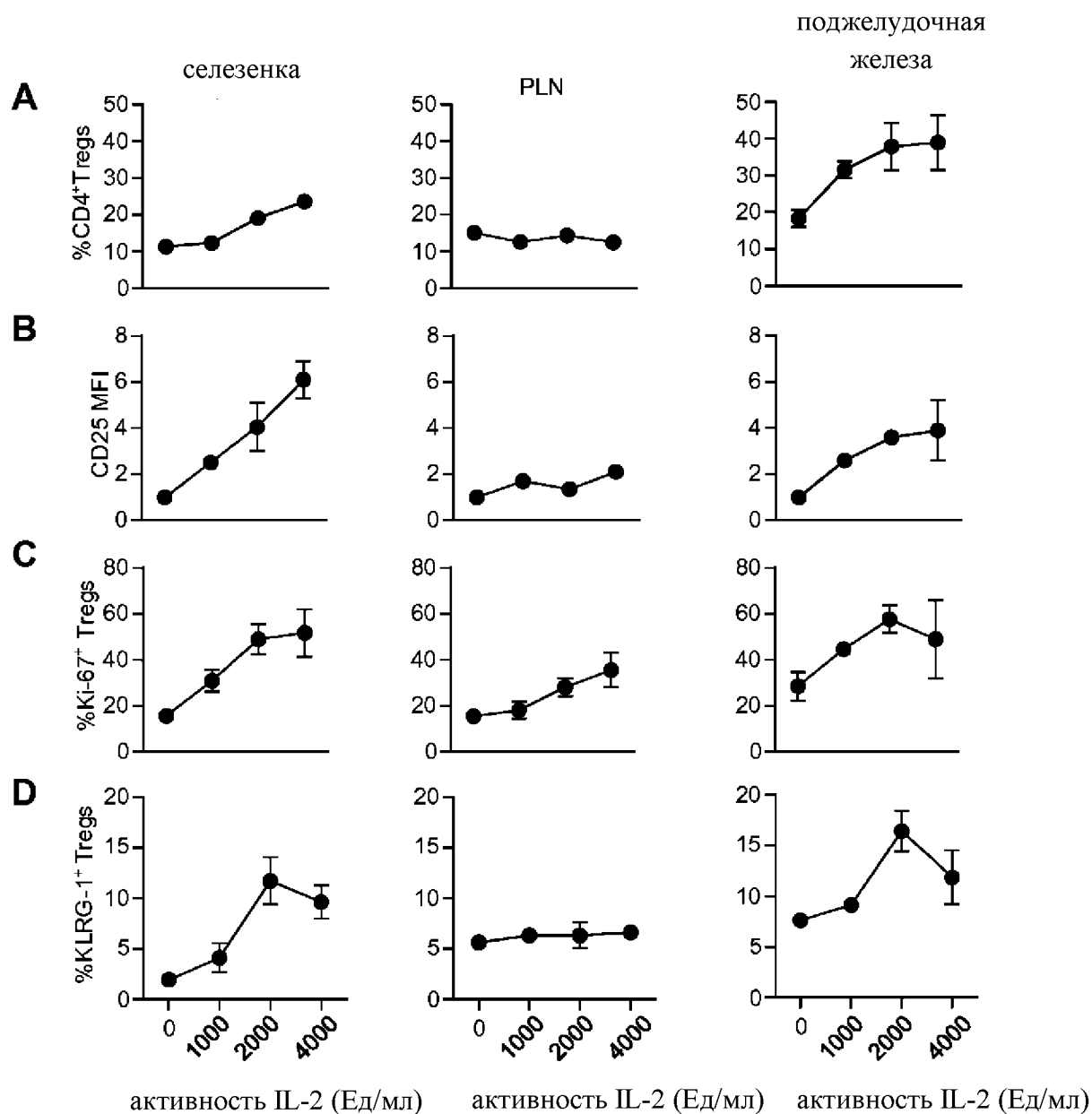


ФИГУРА 6

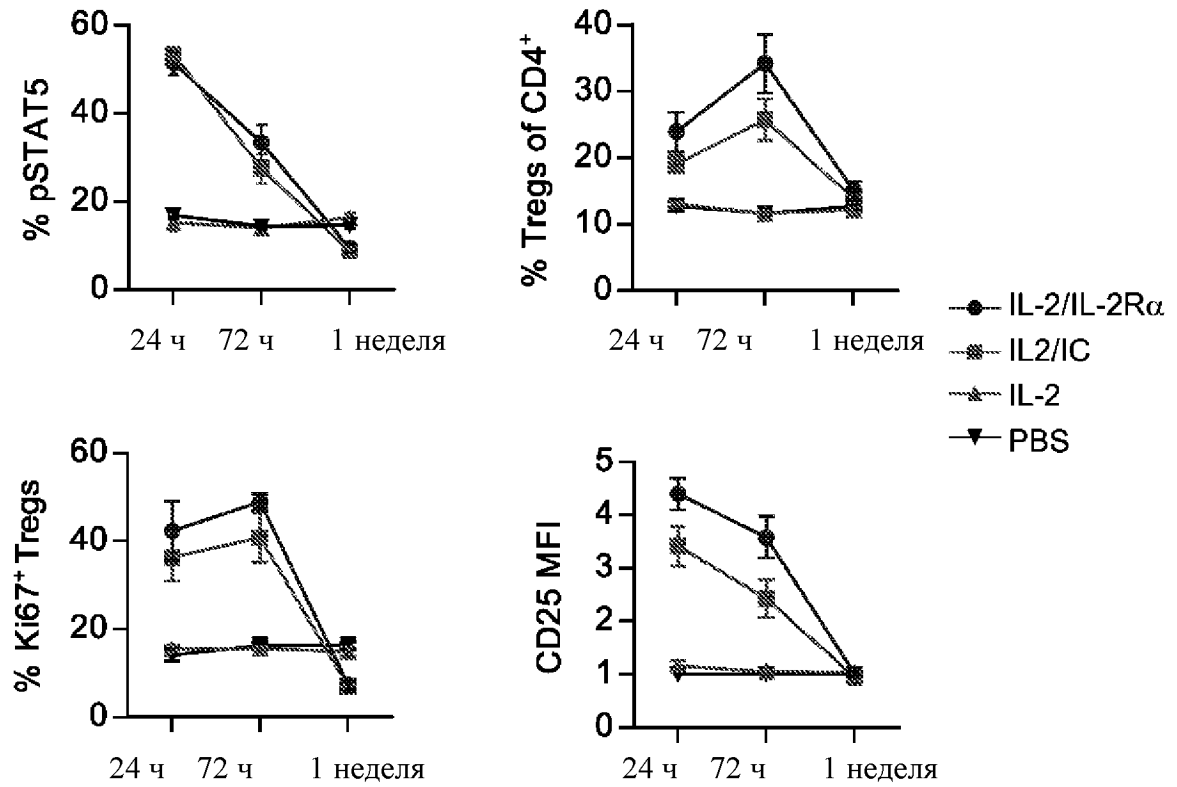
30 мин



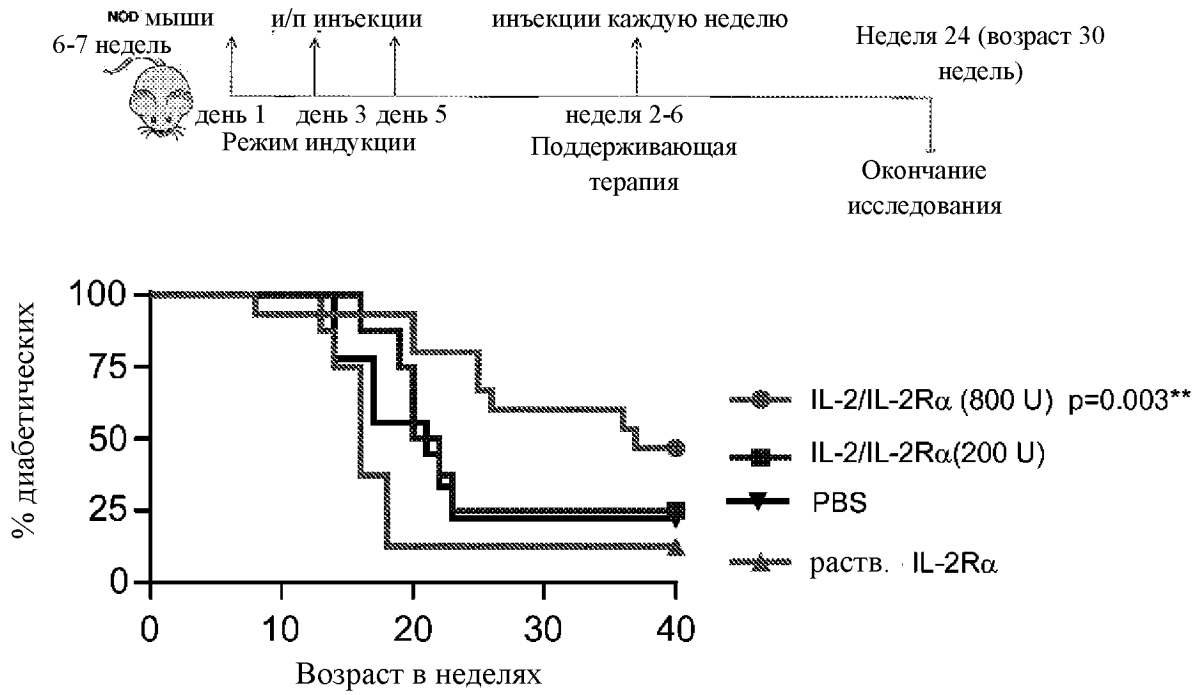
ФИГУРА 7



ФИГУРА 8

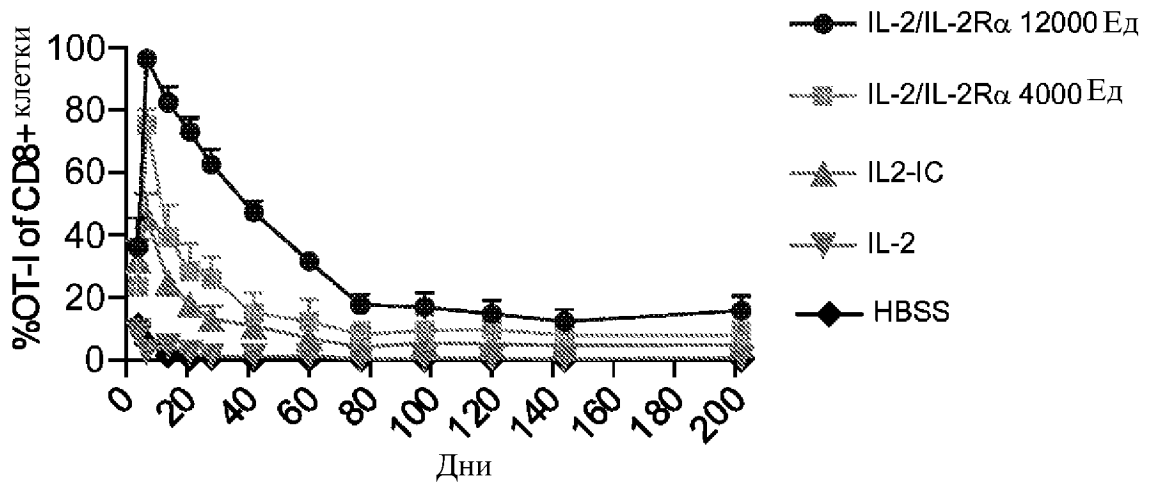
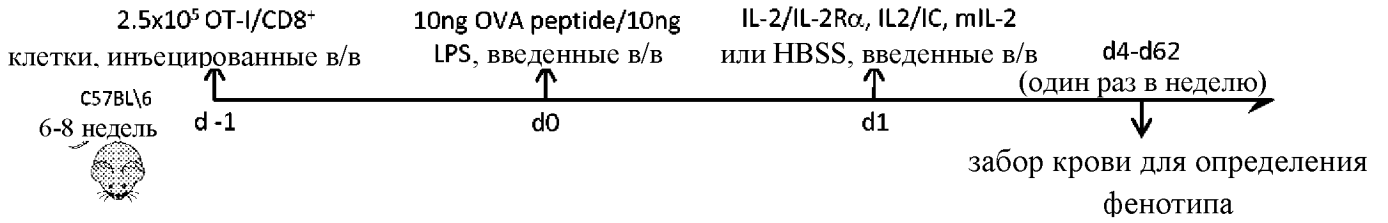


ФИГУРА 9

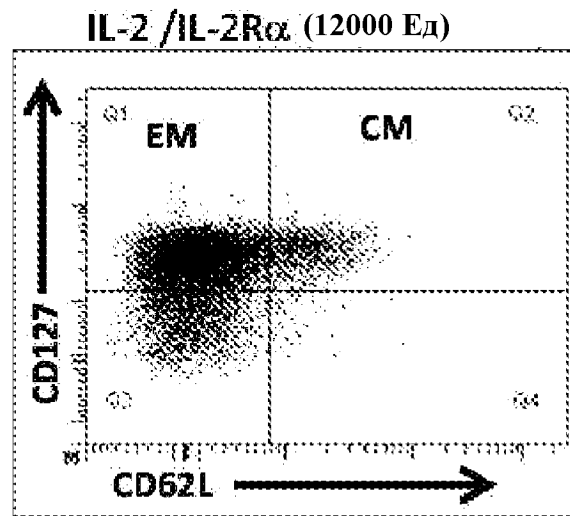


ФИГУРА 10

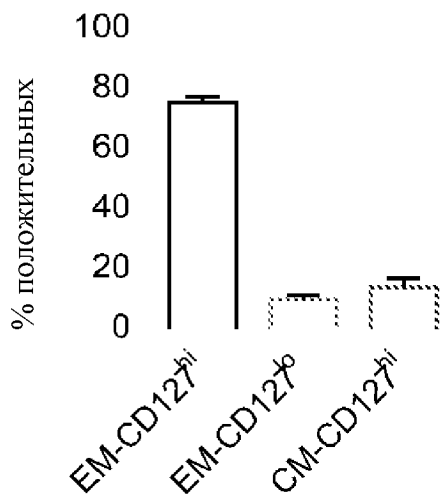




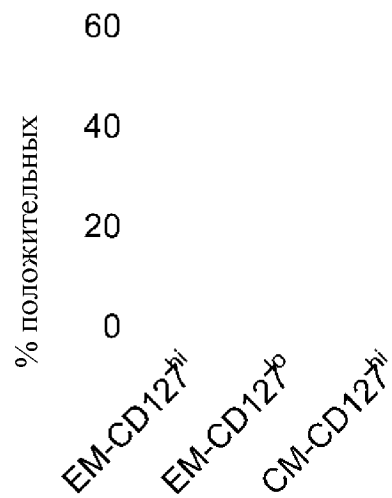
ФИГУРА 11



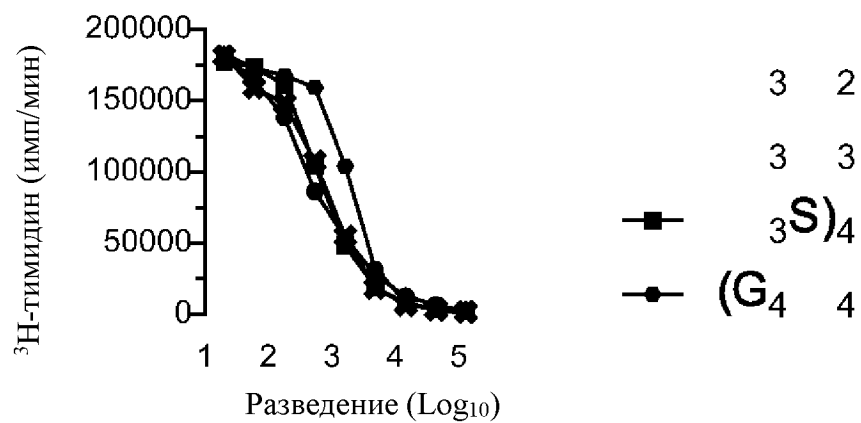
Подклассы клеток памяти (28 день)



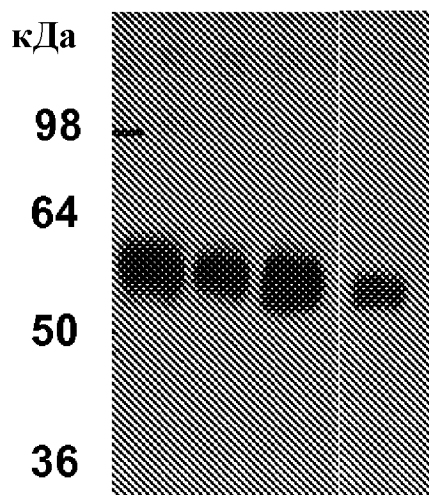
Подклассы клеток памяти (28 день)



**ФИГУРА 12**

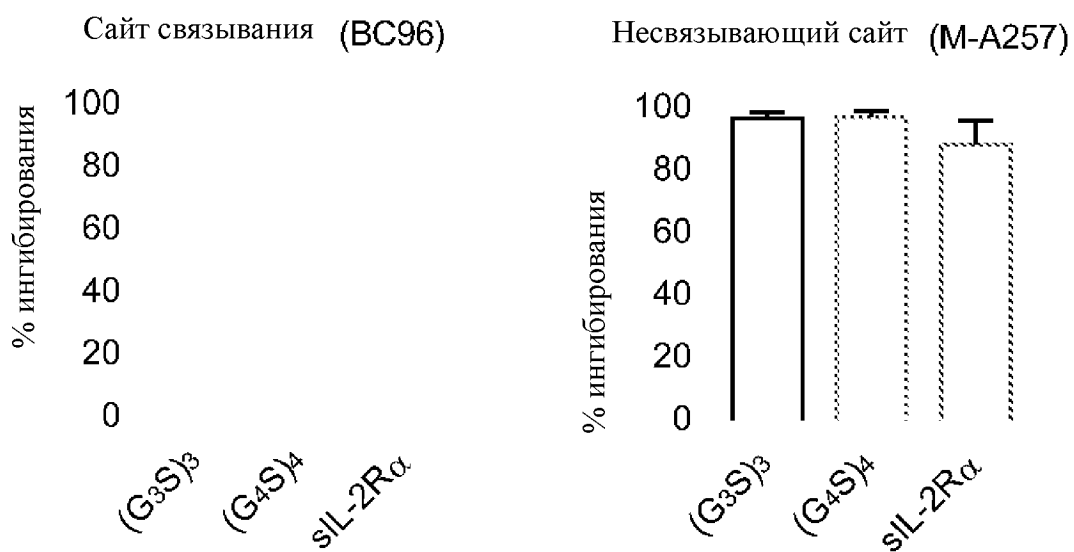


**IL-2/IL-2R $\alpha$**   
линкер (aa): 8 12 16 20

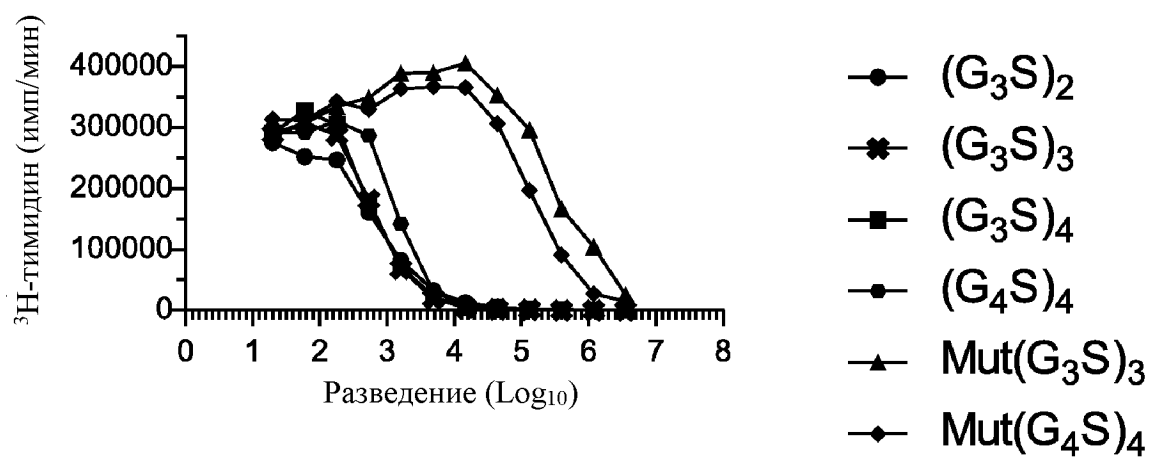


Зонд: антитело к 6x-His

**ФИГУРА 13**



ФИГУРА 14



ФИГУРА 15