

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991181 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.11.22

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(54) PSMA-НАЦЕЛЕННЫЕ ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/426,069; 62/426,077

(32) 2016.11.23

(33) US

(86) PCT/US2017/063126

(87) WO 2018/098356 2018.05.31

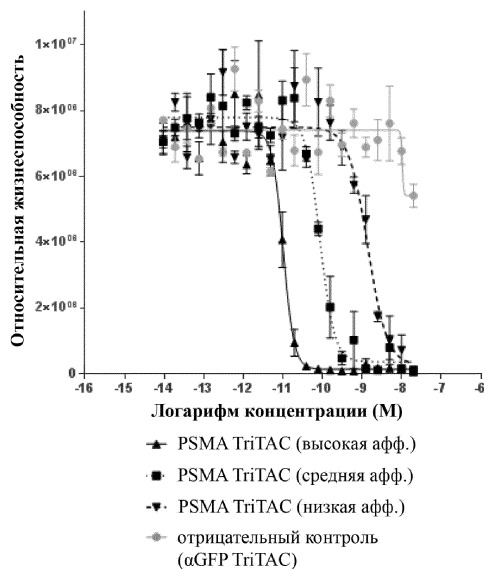
(71) Заявитель:
ХАРПУН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Бауэрле Патрик (DE), Гуно Жанмари,
Веше Хольгер, Дабридз Роберт Б.,
Лемон Брайан Д., Остин Ричард Дж.,
Сето Пуи (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Парамонова К.В., Николаева
О.А. (RU)

(57) В настоящем документе представлены нацеленные на простатический специфический мембранный антиген (PSMA) триспецифические белки, содержащие домен, связывающийся с CD3, домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, и домен, связывающийся с PSMA. Также представлены фармацевтические композиции на их основе, а также нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии и клетки-хозяева для получения таких PSMA-нацеленных триспецифических белков. Также раскрыты способы применения раскрытых PSMA-нацеленных триспецифических белков в предупреждении и/или лечении заболеваний, состояний и нарушений.

Активность TriTAC в модели
рака предстательной железы LNCaP



A1

201991181

201991181

A1

PSMA-НАЦЕЛЕННЫЕ ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/426069, поданной 23 ноября 2016 года, и 62/426077, поданной 23 ноября 2016 года, которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Перечень последовательностей

[0002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII, и он включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 22 ноября 2017 года, имеет название 47517-708_601_SL.txt, и ее размер составляет 150 911 байт.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Зачастую в различных клинических условиях желательным является избирательное уничтожение отдельной клетки или конкретного типа клеток. Например, основной целью терапии рака является специфическое уничтожение опухолевых клеток, чтобы здоровые клетки и ткани оставались при этом интактными и неповрежденными. Одним из таких способов является индукция иммунного ответа в отношении опухоли с целью стимуляции иммунных эффекторных клеток, таких как естественные клетки-киллеры (NK) или цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), к атаке и уничтожению опухолевых клеток.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0004] В настоящем документе представлены триспецифический антигенсвязывающий белок, фармацевтические композиции на его основе, а также нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии и клетки-хозяева для получения таких триспецифических антигенсвязывающих белков, и способы применения для лечения заболеваний, нарушений или состояний. Согласно одному аспекту в настоящем документе описаны нацеленные на простатический специфический мембранный антиген (PSMA) триспецифические белки, где указанные белки содержат (а)

первый домен (A), который специфически связывается с CD3 человека; (b) второй домен (B), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и (c) третий домен (C), который специфически связывается с PSMA, причем домены соединены в порядке H2N-(A)-(C)-(B)-COOH, H2N-(B)-(A)-(C)-COOH, H2N-(C)-(B)-(A)-COOH или посредством линкеров L1 и L2. Согласно некоторым вариантам осуществления первый домен предусматривает переменную легкую цепь и переменную тяжелую цепь, каждая из которых способна к специфическому связыванию с CD3 человека. Согласно некоторым вариантам осуществления первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88. Согласно некоторым вариантам осуществления первый домен является гуманизированным или представляет собой домен человека. Согласно некоторым вариантам осуществления первый домен характеризуется KD связывания с CD3 на поверхности экспрессирующих CD3 клеток 150 нМ или менее. Согласно некоторым вариантам осуществления второй домен связывает сывороточный альбумин человека. Согласно некоторым вариантам осуществления второй домен содержит scFv, переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL), пептид, лиганд или малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления второй домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 89-112. Согласно некоторым вариантам осуществления третий домен содержит scFv, VH-домен, VL-домен, домен отличного от Ig типа, лиганд, нуклеин или низкомолекулярное соединение, которые специфически связываются с PSMA. Согласно некоторым вариантам осуществления третий домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113-140.

[0005] Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из линкеров L1 и L2 независимо выбран из (GS)_n (SEQ ID NO: 153), (GGS)_n (SEQ ID NO: 154), (GGGS)_n (SEQ ID NO: 155), (GGSG)_n (SEQ ID NO: 156), (GGSGG)_n (SEQ ID NO: 157) или (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 158), причем n равняется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из линкеров L1 и L2 независимо представляет собой (GGGGS)₄ (SEQ ID NO: 159) или (GGGGS)₃ (SEQ ID NO: 160). Согласно некоторым вариантам осуществления домены соединены в порядке H2N-(A)-(C)-(B)-COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления домены соединены в порядке H2N-(B)-(C)-(A)-COOH.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления размер белка составляет менее чем приблизительно 80 кДа. Согласно некоторым вариантам осуществления размер белка составляет от приблизительно 50 до приблизительно 75 кДа. Согласно некоторым вариантам осуществления размер белка составляет менее чем приблизительно 60 кДа.

Согласно некоторым вариантам осуществления белок характеризуется периодом полувыведения по меньшей мере приблизительно 50 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления белок характеризуется периодом полувыведения по меньшей мере приблизительно 100 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления белок характеризуется повышенной степенью проникновения в ткань по сравнению с IgG к одному и тому же PSMA.

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 140-152.

[0008] Согласно другому аспекту в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая (i) PSMA-нацеленный триспецифический белок в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления и (ii) фармацевтически приемлемый носитель.

[0009] Также в настоящем документе представлены способы лечения индивидуума, нуждающегося в лечении рака, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции или PSMA-нацеленных триспецифических белков в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак предстательной железы или рак почки.

[0010] Один вариант осуществления относится к PSMA-нацеленному триспецифическому белку, где указанный белок содержит (a) первый домен (A), который специфически связывается с CD3 человека; (b) второй домен (B), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и (c) третий домен (C), который специфически связывается с PSMA, причем второй домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113-140. Согласно некоторым вариантам осуществления домены соединены в порядке $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$, $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$, $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2. Согласно некоторым вариантам осуществления первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88. Согласно некоторым вариантам осуществления второй домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 89-112.

[0011] Один вариант осуществления относится к PSMA-нацеленному триспецифическому белку, где указанный белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 140-152. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 150-152.

[0012] Один вариант осуществления относится к нацеленному на простатический специфический мембранный антиген (PSMA) триспецифическому белку, где указанный белок содержит (а) первый домен (А), который специфически связывается с CD3 человека; (b) второй домен (В), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и (с) третий домен (С), который специфически связывается с PSMA, причем домены соединены в порядке $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2, и причем третий домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113-140.

[0013] Один вариант осуществления относится к PSMA-нацеленному триспецифическому белку, где указанный белок содержит (а) первый домен (А), который специфически связывается с CD3 человека; (b) второй домен (В), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и (с) третий домен (С), который специфически связывается с PSMA, причем домены соединены в порядке $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2, и причем первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88.

[0014] Один вариант осуществления относится к способу лечения рака предстательной железы, причем способ включает введение эффективного количества PSMA-нацеленного триспецифического белка, причем указанный белок содержит (а) первый домен (А), который специфически связывается с CD3 человека; (b) второй домен (В), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и (с) третий домен (С), который специфически связывается с PSMA, причем домены соединены в порядке $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2, и причем третий домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113-140.

[0015] Один вариант осуществления относится к способу лечения рака предстательной железы, причем способ включает введение эффективного количества PSMA-нацеленного триспецифического белка, причем указанный белок содержит (а) первый домен (А), который специфически связывается с CD3 человека; (b) второй домен (В), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и (с) третий домен (С), который специфически связывается с PSMA, причем домены соединены в порядке $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2, и причем первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88.

Включение посредством ссылки

[0016] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

[0017] Новые признаки настоящего изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет обеспечено со ссылкой на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемые чертежи, в числе которых:

[0018] **Фиг. 1** представляет собой схематическое представление иллюстративного PMSA-нацеленного триспецифического антигенсвязывающего белка, где белок содержит константный коровый элемент, предусматривающий CD3ε-связывающий одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) и HSA-связывающую переменную область тяжелой цепи; и PMSA-связывающий домен, который может представлять собой VH, scFv, связывающий домен отличного от Ig типа или лиганд.

[0019] На **фигурах 2А-В** представлено сравнение способности иллюстративных PSMA-нацеленных триспецифических белков (PSMA-нацеленных молекул TrіTAC) с разными показателями аффинности в отношении CD3 индуцировать Т-клетки к уничтожению клеток рака предстательной железы человека. На **фиг. 2А** показаны результаты по уничтожению, обусловленному разными PMSA-нацеленными молекулами TrіTAC в модели рака предстательной железы LNCaP. На **фиг. 2В** показаны результаты по уничтожению, обусловленному разными PMSA-нацеленными молекулами TrіTAC в модели рака предстательной железы 22Rv1. На **фиг. 2С** показаны значения EC50 для PMSA-нацеленных TrіTAC в моделях рака предстательной железы LNCaP и 22Rv1.

[0020] На **фиг. 3** показана концентрация в сыворотке крови PSMA-нацеленной TrіTAC C236 у яванских макаков после i.v. введения (100 мкг/кг) в течение трех недель.

[0021] На **фиг. 4** показана концентрация в сыворотке крови PSMA-нацеленных молекул TrіTAC с разными показателями аффинности в отношении CD3 у яванских макаков после i.v. введения (100 мкг/кг) в течение трех недель.

[0022] На **фигурах 5А-С** показана способность PSMA-нацеленных молекул TrіTAC с разными показателями аффинности в отношении PSMA индуцировать Т-клетки к

уничтожению клеточной линии рака предстательной железы человека LNCaP. На **фиг. 5A** показаны результаты эксперимента, осуществляемого в отсутствие сывороточного альбумина человека, с PSMA-нацеленной BiTE в качестве положительного контроля. На **фиг. 5B** показаны результаты эксперимента, осуществляемого в присутствии сывороточного альбумина человека, с PSMA-нацеленной BiTE в качестве положительного контроля. На **фиг. 5C** показаны значения EC50 для PSMA-нацеленной TriTAC в присутствии или в отсутствие HSA, с PSMA-нацеленной BiTE в качестве положительного контроля, в моделях рака предстательной железы LNCaP.

[0023] На **фиг. 6** продемонстрирована способность PSMA-нацеленных молекул TriTAC ингибировать опухолевый рост клеток рака предстательной железы человека в эксперименте по ксенотрансплантации у мыши.

[0024] На **фигурах 7A-D** проиллюстрирована специфичность молекул TriTAC в анализах уничтожения клеток с использованием линий клеток-мишеней, которые экспрессируют или не экспрессируют белок-мишень. На **фиг. 7A** показаны результаты экспрессии EGFR и PSMA в клеточных линиях LNCaP, KMS12BM и OVCAR8. На **фиг. 7B** показаны результаты по уничтожению опухолевых клеток LNCaP, обусловленному PSMA-нацеленными, EGFR-нацеленными TriTAC и TriTAC в качестве отрицательного контроля. На **фиг. 7C** показаны результаты по уничтожению опухолевых клеток KMS12BM, обусловленному PSMA-нацеленными, EGFR-нацеленными TriTAC и TriTAC в качестве отрицательного контроля. На **фиг. 7D** показаны результаты по уничтожению клеток OVCAR8, обусловленному PSMA-нацеленными, EGFR-нацеленными TriTAC и TriTAC в качестве отрицательного контроля.

[0025] На **фигурах 8A-D** показано влияние предварительной инкубации при 37°C и циклов заморозания-оттаивания на активность TriTAC. На **фиг. 8A** показана активность PSMA TriTAC C235 после предварительной инкубации при 37°C или циклов заморозания-оттаивания. На **фиг. 8B** показана активность PSMA TriTAC C359 после предварительной инкубации при 37°C или циклов заморозания-оттаивания. На **фиг. 8C** показана активность PSMA TriTAC C360 после предварительной инкубации при 37°C или циклов заморозания-оттаивания. На **фиг. 8D** показана активность PSMA TriTAC C361 после предварительной инкубации при 37°C или циклов заморозания-оттаивания.

[0026] На **фигурах 9A-B** показана активность PSMA-нацеленной молекулы TriTAC по настоящему раскрытию в анализах уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками посредством зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (TDCC). На **фиг. 9A** показано влияние PSMA-нацеленной молекулы TriTAC на перенаправление мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) яванского макака, от донора-

яванского макака G322, на уничтожение клеток LNCaP. На **фиг. 9B** показано влияние PSMA-нацеленной молекулы TriTAC на перенаправление PBMC яванского макака, от донора-яванского макака D173, на уничтожение клеток MDAPCa2b.

[0027] На **фиг. 10** показано влияние PSMA-нацеленной молекулы TriTAC по настоящему раскрытию на экспрессию маркеров активации Т-клеток CD25 и CD69.

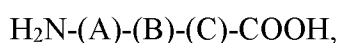
[0028] На **фиг. 11** показана способность PSMA-нацеленной молекулы TriTAC по настоящему раскрытию стимулировать пролиферацию Т-клеток в присутствии экспрессирующих PSMA клеток-мишеней.

[0029] На **фигурах 12A-B** показаны результаты по уничтожению перенаправленными Т-клетками клеток Lncap, обусловленному PSMA-нацеленными молекулами TriTAC. На **фиг. 12A** показаны результаты по уничтожению перенаправленными Т-клетками клеток Lncap, обусловленному молекулами PSMA PH1T TriTAC (SEQ ID No: 150) и PSMA PH1 TriTAC (SEQ ID NO: 151). На **фиг. 12B** показаны результаты по уничтожению перенаправленными Т-клетками клеток Lncap, обусловленному молекулами PSMA Z2 TriTAC (SEQ ID NO: 152).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0030] В настоящем документе описаны триспецифические белки, нацеленные на простатический специфический мембранный антиген (PSMA), фармацевтические композиции на их основе, а также нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии и клетки-хозяева для получения таких белков. Также представлены способы применения раскрытых PSMA-нацеленных триспецифических белков в предупреждении и/или лечении заболеваний, состояний и нарушений. PSMA-нацеленные триспецифические белки способны к специфическому связыванию с PSMA, а также CD3, и имеют домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, такой как домен, связывающийся с сывороточным альбумином человека (HSA). На **фиг. 1** показан один неограничивающий пример триспецифического антигенсвязывающего белка.

[0031] Согласно одному аспекту PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен (A), который специфически связывается с CD3, домен (B), который специфически связывается с сывороточным альбумином человека (HSA), и домен (C), который специфически связывается с PSMA. Три домена в PSMA-нацеленных триспецифических белках расположены в любом порядке. Таким образом, предусматривается, что порядок доменов PSMA-нацеленных триспецифических белков является следующим:



H₂N-(A)-(C)-(B)-COOH,
H₂N-(B)-(A)-(C)-COOH,
H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH,
H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH или
H₂N-(C)-(A)-(B)-COOH.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(A)-(B)-(C)-COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(A)-(C)-(B)-COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(B)-(A)-(C)-COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(C)-(A)-(B)-COOH.

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат HSA-связывающий домен в виде среднего домена, так что порядок доменов является следующим H₂N-(A)-(B)-(C)-COOH или H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH. Предусматривается, что согласно таким вариантам осуществления, в которых HSA-связывающий домен является средним доменом, CD3- и PSMA-связывающие домены характеризуются дополнительной гибкостью для связывания с их соответствующими мишенями.

[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, предусматривают полипептид с последовательностью, описанной в таблице 10 (SEQ ID NO: 140-152), и ее подпоследовательностями. Согласно некоторым вариантам осуществления триспецифический антигенсвязывающий белок содержит полипептид, характеризующийся по меньшей мере 70%-95% или более гомологией с последовательностью, описанной в таблице 10 (SEQ ID NO: 140-152). Согласно некоторым вариантам осуществления триспецифический антигенсвязывающий белок содержит полипептид, характеризующийся по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более гомологией с последовательностью, описанной в таблице 10 (SEQ ID NO: 140-152). Согласно некоторым вариантам осуществления триспецифический антигенсвязывающий белок имеет последовательность, содержащую по меньшей мере участок последовательности,

описанной в таблице 10 (SEQ ID NO: 140-152). Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок содержит полипептид, содержащий одну или более из последовательностей, описанных в таблице 10 (SEQ ID NO: 140-152). Согласно еще одним вариантам осуществления PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок содержит одну или более CDR, как описано в последовательностях в таблице 10 (SEQ ID NO: 140-152).

[0035] PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, сконструированы с возможностью специфического нацеливания на экспрессирующие PSMA клетки за счет привлечения цитотоксических Т-клеток. Это улучшает эффективность по сравнению с ADCC (антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичностью), при которой задействованы полноразмерные антитела, направленные на одиночный антиген, и при которой отсутствует возможность прямого привлечения цитотоксических Т-клеток. В отличие от этого, путем вовлечения молекул CD3, специфически экспрессируемых на поверхности этих клеток, PSMA-нацеленные триспецифические белки могут перекрестно связывать цитотоксические Т-клетки с экспрессирующими PSMA клетками высокоспецифическим образом, направляя тем самым цитотоксический потенциал Т-клетки в отношении клетки-мишени. PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, обеспечивают вовлечение цитотоксических Т-клеток посредством связывания с экспрессируемыми на поверхности белками CD3, которые образуют часть TCR. Одновременное связывание нескольких PSMA-триспецифических антигенсвязывающих белков с CD3 и с экспрессируемым на поверхности конкретными клетками PSMA обуславливает активацию Т-клеток и опосредует последующий лизис конкретной PSMA-экспрессирующей клетки. Таким образом, предусматривается, что PSMA-нацеленные триспецифические белки демонстрируют интенсивное, специфическое и эффективное уничтожение клетки-мишени. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, стимулируют уничтожение клетки-мишени за счет цитотоксических Т-клеток с целью устранения патогенных клеток (например, экспрессирующих PSMA опухолевых клеток). Согласно некоторым из таких вариантов осуществления клетки уничтожаются избирательно, за счет чего снижается вероятность токсичных побочных эффектов.

[0036] PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, обладают дополнительными терапевтическими преимуществами по сравнению с традиционными моноклональными антителами и другими биспецифическими молекулами меньшего размера. В целом, эффективность рекомбинантных белков в

качестве фармацевтических средств в значительной степени зависит от естественных фармакокинетических параметров самого белка. Одно из таких преимуществ заключается в том, что PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, характеризуются увеличенным фармакокинетическим периодом полувыведения благодаря наличию домена с увеличенным временем полужизни, таким как специфический в отношении HSA домен. В этом отношении PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, характеризуются увеличенным периодом полувыведения из сыворотки крови, составляющим приблизительно два, три, приблизительно пять, приблизительно семь, приблизительно 10, приблизительно 12 или приблизительно 14 дней, согласно некоторым вариантам осуществления. Это отличает их от других связывающих белков, таких как молекулы BiTE или DART, которые характеризуются относительно значительно более коротким периодом полувыведения. Например, в случае слитой молекулы scFv-scFv в виде биспецифического антитела к CD19×CD3 формата BiTE требуется непрерывная внутривенная инфузионная (i.v.) доставка лекарственного средства из-за ее короткого периода полувыведения. Более продолжительный естественный период полувыведения PSMA-нацеленных триспецифических белков позволяет решить эту проблему, обеспечивая тем самым повышенный терапевтический потенциал, например, фармацевтические составы с низкими дозами, сокращенное периодическое введение и/или новые фармацевтические композиции.

[0037] PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, также имеют оптимальный размер для усиленного проникновения в ткань и распределения в ткани. Более крупные размеры ограничивают или препятствуют проникновению или распределению белка в тканях-мишенях. PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, позволяют избежать этого благодаря маленькому размеру, который обеспечивает усиленное проникновение и распределение в ткани. Следовательно, согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, имеют размер от приблизительно 50 кДа до приблизительно 80 кДа, от приблизительно 50 кДа до приблизительно 75 кДа, от приблизительно 50 кДа до приблизительно 70 кДа или от приблизительно 50 кДа до приблизительно 65 кДа. Таким образом, размер PSMA-нацеленных триспецифических белков является преимущественным в сравнении с IgG-антителами, размер которых составляет приблизительно 150 кДа, и молекул диател BiTE и DART, размер которых составляет приблизительно 55 кДа, но время полужизни которых не увеличено, и, следовательно, они быстро выводятся почкой.

[0038] Согласно еще одним вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, имеют оптимальный размер для усиленного проникновения и распределения в ткани. Согласно таким вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки конструируют так, чтобы они были как можно меньшего размера, с сохранением при этом специфичности в отношении их мишеней. Следовательно, согласно таким вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, имеют размер от приблизительно 20 кДа до приблизительно 40 кДа, или от приблизительно 25 кДа до приблизительно 35 кДа, до приблизительно 40 кДа, до приблизительно 45 кДа, до приблизительно 50 кДа, до приблизительно 55 кДа, до приблизительно 60 кДа, до приблизительно 65 кДа. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, имеют размер приблизительно 50 кДа, 49 кДа, 48 кДа, 47 кДа, 46 кДа, 45 кДа, 44 кДа, 43 кДа, 42 кДа, 41 кДа, 40 кДа, приблизительно 39 кДа, приблизительно 38 кДа, приблизительно 37 кДа, приблизительно 36 кДа, приблизительно 35 кДа, приблизительно 34 кДа, приблизительно 33 кДа, приблизительно 32 кДа, приблизительно 31 кДа, приблизительно 30 кДа, приблизительно 29 кДа, приблизительно 28 кДа, приблизительно 27 кДа, приблизительно 26 кДа, приблизительно 25 кДа, приблизительно 24 кДа, приблизительно 23 кДа, приблизительно 22 кДа, приблизительно 21 кДа или приблизительно 20 кДа. Иллюстративный подход к обеспечению маленького размера заключается в применении фрагментов однодоменных антител (sdAb) для каждого из доменов. Например, конкретный PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок содержит sdAb к CD3, sdAb к HSA и sdAb к PSMA. Это позволяет уменьшить размер иллюстративного PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка до 40 кДа. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления все домены PSMA-нацеленных триспецифических белков являются фрагментами однодоменных антител (sdAb). Согласно другим вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, содержат низкомолекулярные соединения (small molecule entity, SME), связывающие HSA и/или PSMA. Связывающие структуры SME являются малыми молекулами со средним размером от приблизительно 500 до 2000 Да, и их присоединяют к PSMA-нацеленным триспецифическим белкам с помощью известных способов, таких как лигирование с использованием сортазы или конъюгация. В таких случаях один из доменов PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка представляет собой последовательность распознавания для сортазы, например, LPETG (SEQ ID NO: 57). Для присоединения связывающей структуры SME к PSMA-триспецифическому

антигенсвязывающему белку с последовательностью распознавания для сортазы белок инкубируют с сортазой и связывающей структурой SME, в результате чего сортаза обеспечивает присоединение связывающей структуры SME к последовательности распознавания. Известные связывающие структуры SME включают MIP-1072 и MIP-1095, которые связываются с простатическим специфическим мембранным антигеном (PSMA). Согласно еще одним вариантам осуществления домен PSMA-нацеленных триспецифических белков, описанных в настоящем документе, который связывается с PSMA, содержит пептид ноттин для связывания PSMA. Ноттины представляют собой стабилизированные дисульфидными связями пептиды со скэффолдом в виде цистеинового узла, и их средние размеры составляют приблизительно 3,5 кДа. Ноттины предусмотрены для связывания с определенными опухоль-ассоциированными молекулами, такими как PSMA. Согласно еще одним вариантам осуществления домен PSMA-нацеленных триспецифических белков, описанных в настоящем документе, который связывается с PSMA, содержит естественный лиганд PSMA.

[0039] Другим признаком PSMA-нацеленных триспецифических белков, описанных в настоящем документе, является то, что они сконструированы в виде одного полипептида с гибкой связью между их доменами. Это позволяет легко получать и производить PSMA-нацеленные триспецифические белки, поскольку они могут кодироваться одной молекулой кДНК, без труда введенной в вектор. Кроме того, поскольку PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, являются мономерной одной полипептидной цепью, не возникает проблем со спариванием цепей или необходимости димеризации. Предусматривается, что PSMA-нацеленные триспецифические белки, описанные в настоящем документе, характеризуются сниженной склонностью к агрегации, в отличие от других известных молекул, таких как биспецифические белки с Fc-гамма иммуноглобулиновыми доменами.

[0040] В PSMA-нацеленных триспецифических белках, описанных в настоящем документе, домены соединены посредством внутренних линкеров L1 и L2, где L1 соединяет первый и второй домены PSMA-нацеленных триспецифических белков, а L2 соединяет второй и третий домены PSMA-нацеленных триспецифических белков. Линкеры L1 и L2 имеют оптимизированные длину и/или аминокислотный состав. Согласно некоторым вариантам осуществления линкеры L1 и L2 имеют одинаковую длину и аминокислотный состав. Согласно другим вариантам осуществления L1 и L2 отличаются. Согласно определенным вариантам осуществления внутренние линкеры L1 и/или L2 являются «короткими», т. е. состоят из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных остатков. Таким образом, в определенных случаях внутренние

линкеры состоят из приблизительно 12 или менее аминокислотных остатков. В случае 0 аминокислотных остатков, внутренним линкером является пептидная связь. Согласно определенным вариантам осуществления внутренние линкеры L1 и/или L2 являются «длинными», т. е. состоят из 15, 20 или 25 аминокислотных остатков. Согласно некоторым вариантам осуществления такие внутренние линкеры состоят из от приблизительно 3 до приблизительно 15, например, 8, 9 или 10 смежных аминокислотных остатков. Что касается аминокислотного состава внутренних линкеров L1 и L2, выбирают пептиды со свойствами, которые придают гибкость PSMA-нацеленным триспецифическим белкам, не затрагивают связывающие домены, а также являются устойчивыми к расщеплению протеазами. Например, как правило, глициновые и сериновые остатки обеспечивают устойчивость к протеазам. Примеры внутренних линкеров, подходящих для соединения доменов в составе PSMA-нацеленных триспецифических белков, включают без ограничения (GS)_n (SEQ ID NO: 153), (GGS)_n (SEQ ID NO: 154), (GGGS)_n (SEQ ID NO: 155), (GGSG)_n (SEQ ID NO: 156), (GGSGG)_n (SEQ ID NO: 157) или (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 158), причем n равняется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Согласно одному варианту осуществления внутренний линкер L1 и/или L2 представляет собой (GGGGS)₄ (SEQ ID NO: 159) или (GGGGS)₃ (SEQ ID NO: 160).

CD3-связывающий домен

[0041] Специфичность ответа Т-клеток опосредована распознаванием антигена (представленного в контексте главного комплекса гистосовместимости, МНС) TCR. Как часть TCR, CD3 представляет собой белковый комплекс, который включает цепь CD3 γ (гамма), цепь CD3 δ (дельта) и две цепи CD3 ϵ (эпсилон), которые присутствуют на клеточной поверхности. CD3 связывается с цепями α (альфа) и β (бета) TCR, а также CD3 ζ (зета), в совокупности образуя полный TCR. Кластеризация CD3 на поверхности Т-клеток, например, посредством иммобилизованных антител к CD3, приводит к активации Т-клетки, аналогично ситуации с вовлечением Т-клеточного рецептора, но не зависит от его клональной специфичности.

[0042] Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3 человека. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3 γ . Согласно некоторым вариантам осуществления

описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3 δ . Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3 ϵ .

[0043] Согласно еще одним вариантам осуществления описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с TCR. В определенных случаях описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, который специфически связывает α -цепь TCR. В определенных случаях описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, который специфически связывает β -цепь TCR.

[0044] Согласно определенным вариантам осуществления CD3-связывающий домен описанных в настоящем документе PSMA-нацеленных триспецифических белков характеризуется не только сильной аффинностью связывания CD3 в отношении CD3 человека, но также проявляет превосходную перекрестную реактивность с соответствующими белками CD3 яванского макака. В некоторых случаях CD3-связывающий домен PSMA-нацеленных триспецифических белков характеризуется перекрестной реактивностью с CD3 яванского макака. В определенных случаях соотношения K_D человека: K_D яванского макака для CD3 составляют от 5 до 0,2.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий домен PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка может представлять собой любой домен, который связывается с CD3, включая без ограничения домены моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизированного антитела. В некоторых случаях предпочтительно, чтобы CD3-связывающий домен происходил из того же вида, у которого в конечном итоге будет применяться PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок. Например, для применения у людей, может быть предпочтительно, чтобы CD3-связывающий домен PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка содержал остатки человека или гуманизированные остатки антигенсвязывающего домена антитела или фрагмента антитела.

[0046] Таким образом, согласно одному аспекту антигенсвязывающий домен предусматривает гуманизированное антитело или антитело человека, или фрагмент антитела, или антитело мыши, или фрагмент антитела. Согласно одному варианту осуществления гуманизированный CD3-связывающий домен или CD3-связывающий белок человека содержит одну или более (например, все три) из определяющей

комплементарность области 1 легкой цепи (CDR1 LC), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (CDR2 LC) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (CDR3 LC) гуманизированного CD3-связывающего домена или CD3-связывающего домена человека, описанного в настоящем документе, и/или одну или более (например, все три) из определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (CDR1 HC), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (CDR2 HC) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (CDR3 HC) гуманизированного CD3-связывающего домена или CD3-связывающего домена человека, описанного в настоящем документе, например, гуманизированного CD3-связывающего домена или CD3-связывающего домена человека, содержащего одну или более, например, все три, CDR LC и одну или более, например, все три, CDR HC.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления гуманизированный CD3-связывающий домен или CD3-связывающий домен человека предусматривает гуманизированную переменную область легкой цепи или переменную область легкой цепи человека, специфическую в отношении CD3, где переменная область легкой цепи, специфическая в отношении CD3, предусматривает CDR легкой цепи человека или отличного от человека вида в каркасной области легкой цепи человека. В определенных случаях каркасная область легкой цепи представляет собой каркасную область легкой λ - (лямбда)-цепи. В других случаях каркасная область легкой цепи представляет собой каркасную область легкой κ - (каппа)-цепи.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления гуманизированный CD3-связывающий домен или CD3-связывающий домен человека предусматривает гуманизированную переменную область тяжелой цепи или переменную область тяжелой цепи человека, специфическую в отношении CD3, где переменная область тяжелой цепи, специфическая в отношении CD3, предусматривает CDR тяжелой цепи человека или отличного от человека вида в каркасной области тяжелой цепи человека.

[0049] В определенных случаях определяющие комплементарность области тяжелой цепи и/или легкой цепи происходят из известных антител к CD3, таких как, например, муромонаб-CD3 (OKT3), отеликсизумаб (TRX4), теплизумаб (MGA031), визилизумаб (Nuvion), SP34, TR-66 или X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, TR-66, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, OKT3D, M-T301, SMC2, F101.01, UCHT-1 и WT-31.

[0050] Согласно одному варианту осуществления CD3-связывающий домен представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), содержащий легкую

цепь и тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, представленной в настоящем документе. В контексте настоящего документа «одноцепочечный переменный фрагмент» или «scFv» относится к фрагменту антитела, содержащему переменную область легкой цепи и по меньшей мере один фрагмент антитела, содержащего переменную область тяжелой цепи, где переменные области легкой и тяжелой цепей непрерывно соединены посредством короткого гибкого полипептидного линкера, и способному экспрессироваться в виде единой полипептидной цепи, и при этом scFv сохраняет специфичность интактного антитела, из которого он происходит. Согласно одному варианту осуществления CD3-связывающий домен содержит: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность по меньшей мере с одной, двумя или тремя модификациями (например, заменами), но не более чем с 30, 20 или 10 модификациями (например, заменами), аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, представленной в настоящем документе, или последовательности, характеризующейся 95-99% идентичностью с аминокислотной последовательностью, представленной в настоящем документе; и/или переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность по меньшей мере с одной, двумя или тремя модификациями (например, заменами), но не более чем с 30, 20 или 10 модификациями (например, заменами), аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи, представленной в настоящем документе, или последовательности, характеризующейся 95-99% идентичностью с аминокислотной последовательностью, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления гуманизированный CD3-связывающий домен или CD3-связывающий домен человека представляет собой scFv, и переменная область легкой цепи, содержащая аминокислотную последовательность, описанную в настоящем документе, соединена с переменной областью тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, описанную в настоящем документе, посредством scFv-линкера. Переменная область легкой цепи и переменная область тяжелой цепи scFv может находиться, например, в любой из следующих ориентаций: переменная область легкой цепи-scFv-линкер-переменная область тяжелой цепи или переменная область тяжелой цепи-scFv-линкер-переменная область легкой цепи.

[0051] В некоторых случаях scFv, которые связываются с CD3, получают в соответствии с известными способами. Например, молекулы scFv могут быть получены путем соединения VH- и VL-областей вместе с применением гибких полипептидных линкеров. Молекулы scFv содержат scFv-линкер (например, линкер Ser-Gly) с оптимизированными длиной и/или аминокислотным составом. Следовательно, согласно

некоторым вариантам осуществления длина scFv-линкера является такой, чтобы VH- или VL-домен были способны к межмолекулярной ассоциации с другим переменным доменом с образованием сайта связывания CD3. Согласно определенным вариантам осуществления такие scFv-линкеры являются «короткими», т. е. состоят из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных остатков. Таким образом, в определенных случаях scFv-линкеры состоят из приблизительно 12 или менее аминокислотных остатков. В случае 0 аминокислотных остатков, scFv-линкером является пептидная связь. Согласно некоторым вариантам осуществления такие scFv-линкеры состоят из от приблизительно 3 до приблизительно 15, например, 8, 9 или 10 смежных аминокислотных остатков. Что касается аминокислотного состава scFv-линкеров, выбирают пептиды, которые придает гибкость, не затрагивают переменные домены, а также обеспечивают межцепочечное сворачивание для соединения двух переменных доменов вместе с образованием функционального сайта связывания CD3. Например, scFv-линкеры, содержащие глициновые и сериновые остатки, как правило, обеспечивают устойчивость к протеазам. Согласно некоторым вариантам осуществления линкеры в scFv содержат глициновые и сериновые остатки. Аминокислотная последовательность scFv-линкеров может быть оптимизирована, например, с помощью способов фагового дисплея, с целью улучшения связывания CD3 и выхода продукта в виде scFv. Примеры пептидных scFv-линкеров, подходящих для соединения переменного домена легкой цепи и переменного домена тяжелой цепи в scFv, включают без ограничения $(GS)_n$ (SEQ ID NO: 153), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 154), $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 155), $(GGSG)_n$ (SEQ ID NO: 156), $(GGSGG)_n$ (SEQ ID NO: 157) или $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 158), причем n равняется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Согласно одному варианту осуществления scFv-линкер может представлять собой $(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 159) или $(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO: 160). Изменение длины линкера может обеспечить сохранение или повышение активности, способствуя превосходной эффективности в исследованиях активности.

[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий домен PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка характеризуется аффинностью в отношении CD3 на поверхности экспрессирующих CD3 клеток с K_D 1000 нМ или менее, 500 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее, 80 нМ или менее, 50 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 5 нМ или менее, 1 нМ или менее, или 0,5 нМ или менее. Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий домен PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка характеризуется аффинностью в отношении CD3 ϵ , γ или δ с K_D 1000 нМ или менее, 500 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее, 80 нМ или менее, 50 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее,

5 нМ или менее, 1 нМ или менее, или 0,5 нМ или менее. Согласно еще одним вариантам осуществления CD3-связывающий домен PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка характеризуется низкой аффинностью в отношении CD3, т. е. приблизительно 100 нМ или более.

[0053] Аффинность связывания с CD3 можно определять, например, по способности самого PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка или его CD3-связывающего домена связываться с CD3, которым покрыт планшет для анализа; представленным на клеточной поверхности микроорганизма; в растворе и т. д. Активность связывания самого PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка или его CD3-связывающего домена по настоящему раскрытию с CD3 можно анализировать путем иммобилизации лиганда (например, CD3) или самого PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка или его CD3-связывающего домена на грануле, субстрате, поверхности клетки и т. д. В соответствующий буфер можно добавлять определенные средства, и партнеры по связыванию можно инкубировать в течение определенного периода времени при заданной температуре. После промывок с целью удаления несвязавшегося материала связанный белок может быть высвобожден с помощью, например, SDS, буферов с высоким pH и т. д. и подвержен анализу, например, с помощью метода поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

[0054] Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают полипептид с последовательностью, описанной в таблице 7 (SEQ ID NO: 1-88), и ее подпоследовательностями. Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает полипептид, характеризующийся по меньшей мере 70%-95% или более гомологией с последовательностью, описанной в таблице 7 (SEQ ID NO: 1-88). Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает полипептид, характеризующийся по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более гомологией с последовательностью, описанной в таблице 7 (SEQ ID NO: 1-88). Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий домен имеет последовательность, содержащую по меньшей мере участок последовательности, описанной в таблице 7 (SEQ ID NO: 1-88). Согласно некоторым вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает полипептид, содержащий одну или более из последовательностей, описанных в таблице 7 (SEQ ID NO: 1-88).

[0055] Согласно определенным вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает scFv с CDR1 тяжелой цепи, предусматривающей SEQ ID NO: 16 и 22-33. Согласно определенным вариантам осуществления CD3-связывающий домен

предусматривает scFv с CDR2 тяжелой цепи, предусматривающей SEQ ID NO: 17 и 34-43. Согласно определенным вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает scFv с CDR3 тяжелой цепи, предусматривающей SEQ ID NO: 18 и 44-53. Согласно определенным вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает scFv с CDR1 легкой цепи, предусматривающей SEQ ID NO: 19 и 54-66. Согласно определенным вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает scFv с CDR2 легкой цепи, предусматривающей SEQ ID NO: 20 и 67-79. Согласно определенным вариантам осуществления CD3-связывающий домен предусматривает scFv с CDR3 легкой цепи, предусматривающей SEQ ID NO: 21 и 80-86.

Домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни

[0056] В настоящем документе предусмотрены домены, которые обеспечивают увеличение времени полужизни антигенсвязывающего домена. Предусматривается, что такие домены включают без ограничения HSA-связывающие домены, Fc-домены, малые молекулы и другие известные в данной области домены, обеспечивающие увеличение времени полужизни.

[0057] Сывороточный альбумин человека (HSA) (молекулярная масса ~67 кДа) является наиболее распространенным белком в плазме крови, присутствующим в количестве приблизительно 50 мг/мл (600 мкМ), и у людей характеризуется временем полужизни около 20 дней. HSA служит для поддержания pH плазмы крови, влияет на онкотическое кровяное давление, выполняет функции переносчика многих метаболитов и жирных кислот и служит основным белковым транспортером лекарственных средств в плазме крови.

[0058] Нековалентная связь с альбумином обеспечивает увеличение периода полувыведения короткоживущих белков. Например, рекомбинантное слияние альбумин-связывающего домена с Fab-фрагментом обеспечивает 25- и 58-кратное снижение клиренса и 26- и 37-кратное увеличение времени полужизни *in vivo* при внутривенном введении мышам и кроликам по сравнению с введением Fab-фрагмента отдельно. Согласно другому примеру, в случае ацилирования инсулина жирными кислотами для содействия связывания с альбумином, при подкожной инъекции кроликам и свиньям наблюдали продолжительный эффект. В совокупности эти исследования демонстрируют взаимосвязь между связыванием с альбумином и пролонгированным действием.

[0059] Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки содержат домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, например, домен, который специфически связывается с HSA. Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен PSMA-

триспецифического антигенсвязывающего белка может представлять собой любой домен, который связывается с HSA, включая без ограничения домены моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизированного антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), однодоменное антитело, как, например, переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен (VHH) однодоменного антитела, происходящего от представителя верблюдовых, пептид, лиганд или низкомолекулярное соединение, специфические в отношении HSA. Согласно определенным вариантам осуществления HSA-связывающий домен представляет собой однодоменное антитело. Согласно другим вариантам осуществления HSA-связывающий домен представляет собой пептид. Согласно еще одним вариантам осуществления HSA-связывающий домен представляет собой малую молекулу. Предусматривается, что HSA-связывающий домен PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка является относительно небольшим и весит не более 25 кДа, не более 20 кДа, не более 15 кДа или не более 10 кДа, согласно некоторым вариантам осуществления. В определенных случаях размер HSA-связывающего домена составляет 5 кДа или менее, если он представляет собой пептид или низкомолекулярное соединение.

[0060] Домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка обеспечивает измененные фармакодинамические и фармакокинетические параметры самого PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка. Как упоминалось выше, домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, обеспечивает увеличение периода полувыведения. Домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, также обеспечивает изменение фармакодинамических свойств, включая изменение распределения, проникновения и диффузии триспецифического антигенсвязывающего белка в тканях. Согласно некоторым вариантам осуществления домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, обеспечивает улучшенное нацеливание на ткань (включая опухоль), распределение в ткани, проникновение в ткань, диффузию в пределах ткани, и повышенную эффективность в сравнении с белком без домена, обеспечивающего увеличение времени полужизни. Согласно одному варианту осуществления в терапевтических способах успешно и эффективно используется сниженное количество триспецифического антигенсвязывающего белка, что обуславливает сниженное проявление побочных эффектов, такое как сниженная цитотоксичность в отношении неопухолевых клеток.

[0061] Кроме того, аффинность связывания домена, обеспечивающего увеличение времени полужизни, может быть выбрана для управления специфическим периодом полувыведения конкретного триспецифического антигенсвязывающего белка. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, характеризуется высокой аффинностью связывания. Согласно другим вариантам осуществления домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, характеризуется средней аффинностью связывания. Согласно еще одним вариантам осуществления домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, характеризуется низкой или минимальной аффинностью связывания. Иллюстративные показатели аффинности связывания включают K_d при концентрациях 10 нМ или менее (высокая), от 10 нМ до 100 нМ (средняя) и более 100 нМ (низкая). Как упоминалось выше, показатели аффинности связывания для HSA определяют с помощью известных способов, таких как метод поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают полипептид с последовательностью, описанной в таблице 8 (SEQ ID NO: 89-112), и ее подпоследовательностями. Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен предусматривает полипептид, характеризующийся по меньшей мере 70%-95% или более гомологией с последовательностью, описанной в таблице 8 (SEQ ID NO: 89-112). Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен предусматривает полипептид, характеризующийся по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более гомологией с последовательностью, описанной в таблице 8 (SEQ ID NO: 89-112). Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен имеет последовательность, содержащую по меньшей мере участок последовательности, описанной в таблице 8 (SEQ ID NO: 89-112). Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен предусматривает полипептид, содержащий одну или более из последовательностей, описанных в таблице 8 (SEQ ID NO: 89-112).

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают однодоменное антитело с CDR1, предусматривающей SEQ ID NO: 96 и 99-101. Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают однодоменное антитело с CDR1, предусматривающей SEQ ID NO: 97 и 102-107. Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают однодоменное антитело с CDR1, предусматривающей SEQ ID NO: 98, 108 и 109.

Домен, связывающий простатический специфический мембранный антиген (PSMA)

[0064] Простатический специфический мембранный антиген (PSMA) представляет собой мембранный гликопротеин типа II размером 100 кДа, экспрессируемый в тканях предстательной железы, характеризующийся идентичностью последовательности с рецептором трансферрина с NAALADазной активностью. PSMA экспрессируется в повышенных количествах при раке предстательной железы, и повышенные уровни PSMA также можно выявить в сыворотке крови таких пациентов. Уровень экспрессии PSMA повышается по мере прогрессирования заболевания, становясь наиболее высоким при метастатическом гормонально-рефрактерном заболевании, для которого в настоящее время не существует терапии.

[0065] Помимо описанных CD3-связывающего и обеспечивающего увеличение времени полужизни доменов описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки также содержат домен, который связывается с PSMA. Конструкция описанных в настоящем документе PSMA-нацеленных триспецифических белков обеспечивает гибкость PSMA-связывающего домена, так что PSMA-связывающий домен может представлять собой связывающий домен любого типа, включая без ограничения домены моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизированного антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), однодоменное антитело, как, например, переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен (VHH) однодоменного антитела, происходящего от представителя верблюдовых. Согласно другим вариантам осуществления PSMA-связывающий домен представляет собой связывающий домен отличного от Ig типа, т. е. имитатор антитела, как, например, антикаины, аффилины, молекулы аффител, аффимеры, аффитины, альфатела, авимеры, DARP-ины, финомеры, пептиды домена Кунитца и монотела. Согласно еще одним вариантам осуществления PSMA-связывающий домен представляет собой лиганд или пептид, который связывается или ассоциируется с PSMA. Согласно еще одним вариантам осуществления PSMA-связывающий домен представляет собой ноттин. Согласно еще одним вариантам осуществления PSMA-связывающий домен представляет собой низкомолекулярное соединение.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен предусматривает нижеследующую формулу: f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4, причем r1, r2 и r3 являются определяющими комплементарность областями CDR1, CDR2 и CDR3

соответственно, а f1, f2, f3 и f4 являются каркасными остатками, и причем r1 предусматривает SEQ ID No. 114, SEQ ID No. 115, SEQ ID No. 116 или SEQ ID NOL 125, r2 предусматривает SEQ ID No. 117, SEQ ID NO. 118, SEQ ID No. 119, SEQ ID No. 120, SEQ ID No. 121, SEQ ID No. 122, SEQ ID No. 123 или SEQ ID NO: 126 и r3 предусматривает SEQ ID No. 124 или SEQ ID NO: 127.

[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, где (a) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAE₆VKG), и (c) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY). Согласно некоторым вариантам осуществления аминокислотные остатки X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆ и X₇ независимо выбраны из глутаминовой кислоты, пролина, серина, гистидина, треонина, аспарагиновой кислоты, глицина, лизина, треонина, глутамина и тирозина. Согласно некоторым вариантам осуществления X₁ представляет собой пролин. Согласно некоторым вариантам осуществления X₂ представляет собой гистидин. Согласно некоторым вариантам осуществления X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления X₄ представляет собой лизин. Согласно некоторым вариантам осуществления X₅ представляет собой глутамин. Согласно некоторым вариантам осуществления X₆ представляет собой тирозин. Согласно некоторым вариантам осуществления X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий белок по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту, X₄ представляет собой глицин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой серин.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (a) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAE₆VKG), и (c) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₁ представляет собой пролин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (a) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная

последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAEX₆VKG), и (с) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₅ представляет собой глутамин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (а) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAEX₆VKG), и (с) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₆ представляет собой тирозин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (а) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAEX₆VKG), и (с) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₄ представляет собой лизин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (а) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAEX₆VKG), и (с) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту, X₄ представляет собой лизин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (а) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAEX₆VKG), и (с) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₁ представляет собой пролин, X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (а) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAEX₆VKG), и (с) аминокислотная последовательность CDR3 является

такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту, X₅ представляет собой глутамин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (a) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAE₆VKG), и (c) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту, X₆ представляет собой тирозин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен содержит CDR1, CDR2 и CDR3, причем (a) аминокислотная последовательность CDR1 является такой, как представлено в SEQ ID No. 162 (RFMISX₁YX₂MH), (b) аминокислотная последовательность CDR2 является такой, как представлено в SEQ ID No. 163 (X₃INPAX₄X₅TDYAE₆VKG), и (c) аминокислотная последовательность CDR3 является такой, как представлено в SEQ ID No. 164 (DX₇YGY), причем X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту и X₇ представляет собой серин.

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой треонин, X₄ представляет собой глицин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой треонин, X₄ представляет собой глицин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой серин, X₃ представляет собой треонин, X₄ представляет собой лизин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой пролин, X₂ представляет собой серин, X₃ представляет собой треонин, X₄ представляет собой глицин, X₅ представляет собой

треонин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой глицин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой серин, X₃ представляет собой треонин, X₄ представляет собой глицин, X₅ представляет собой глутамин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой глицин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой серин, X₃ представляет собой треонин, X₄ представляет собой глицин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой тирозин и X₇ представляет собой глицин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту, X₄ представляет собой лизин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой пролин, X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту, X₄ представляет собой глицин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту, X₄ представляет собой глутамин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой серин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₁ представляет собой глутаминовую кислоту, X₂ представляет собой гистидин, X₃ представляет собой аспарагиновую кислоту, X₄ представляет собой глицин, X₅ представляет собой треонин, X₆ представляет собой тирозин и X₇ представляет собой серин. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающий домен по настоящему раскрытию может содержать последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, причем X₂ представляет собой гистидин и X₇ представляет собой серин. Иллюстративные каркасные последовательности раскрыты как SEQ ID NO: 165-168.

[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают полипептид с последовательностью, описанной в таблице 9 (SEQ ID NO: 113-140), и ее подпоследовательностями. Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен предусматривает полипептид, характеризующийся по меньшей мере 70%-95% или более гомологией с последовательностью, описанной в таблице 9 (SEQ ID NO: 113-140). Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен предусматривает полипептид, характеризующийся по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более гомологией с последовательностью, описанной в таблице 9 (SEQ ID NO: 113-140). Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен имеет последовательность, содержащую по меньшей мере участок последовательности, описанной в таблице 9 (SEQ ID NO: 113-140). Согласно некоторым вариантам осуществления HSA-связывающий домен предусматривает полипептид, содержащий одну или более из последовательностей, описанных в таблице 9 (SEQ ID NO: 113-140).

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают однодоменное антитело с CDR1, предусматривающей SEQ ID NO: 114-116 и 125. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают однодоменное антитело с CDR1, предусматривающей SEQ ID NO: 117-123 и 126. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-связывающие домены, описанные в настоящем документе, предусматривают однодоменное антитело с CDR1, предусматривающей SEQ ID NO: 124 и 127.

Модификации PSMA-триспецифических белков

[0072] Описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки охватывают производные или аналоги, в которых (i) аминокислота заменена аминокислотным остатком, который не кодируется в соответствии с генетическим кодом, (ii) зрелый полипептид слит с другим соединением, таким как полиэтиленгликоль, или (iii) дополнительные аминокислоты слиты с белком, как, например, лидерная последовательность, или последовательность сигнала секреции, или последовательность для очистки белка.

[0073] Типичные модификации включают без ограничения ацетилирование, ацилирование, АДФ-рибозилирование, амидирование, ковалентное присоединение флавина, ковалентное присоединение гемового фрагмента, ковалентное присоединение нуклеотида или производного нуклеотида, ковалентное присоединение липида или производного липида, ковалентное присоединение фосфатидилинозитола, сшивание,

циклизацию, образование дисульфидной связи, деметилирование, образование ковалентных сшивок, образование цистина, образование пироглутамата, формилирование, гамма-карбоксилирование, гликозилирование, образование GPI-якоря, гидроксилирование, иодирование, метилирование, миристоилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование, пренилирование, рацемизацию, селеноилирование, сульфатирование, опосредованное транспортной РНК добавление аминокислот к белкам, такое как аргинилирование, и убиквитинирование.

[0074] Модификации выполняют в любой части описанных в настоящем документе PSMA-нацеленных триспецифических белков, включая пептидный остов, боковые цепи аминокислот и амино- или карбокси-концы. Определенные распространенные модификации пептида, которые являются пригодными для модификации PSMA-нацеленных триспецифических белков, включают гликозилирование, присоединение липидов, сульфатирование, гамма-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты, гидроксилирование, блокировку амино- или карбоксильной группы в полипептиде, или обоих, посредством ковалентной модификации, и АДФ-рибозилирование.

Полинуклеотиды, кодирующие PSMA-нацеленные триспецифические белки

[0075] Также согласно некоторым вариантам осуществления представлены молекулы полинуклеотидов, кодирующие описанный в настоящем документе PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок. Согласно некоторым вариантам осуществления молекулы полинуклеотидов представлены в виде ДНК-конструкции. Согласно другим вариантам осуществления молекулы полинуклеотидов представлены в виде транскрипта матричной РНК.

[0076] Молекулы полинуклеотидов конструируют с помощью известных способов, например, путем объединения генов, кодирующих три связывающих домена, либо в разделенном посредством пептидных линкеров виде, либо, согласно другим вариантам осуществления, непосредственно соединенных пептидной связью, в единой генетической конструкции, функционально связанной с подходящим промотором, и необязательно подходящим терминатором транскрипции, и экспрессии в клетках бактерий или другой соответствующей системе экспрессии, такой как, например, клетки CHO. Согласно вариантам осуществления, в которых PSMA-связывающий домен представляет собой малую молекулу, полинуклеотиды предусматривают гены, кодирующие CD3-связывающий домен и домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни. Согласно вариантам осуществления, в которых домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни, представляет собой малую молекулу, полинуклеотиды предусматривают гены, кодирующие домены, которые связываются с CD3 и PSMA. В зависимости от

используемых векторной системы и хозяина можно применять любое число подходящих транскрипционных и трансляционных элементов, включая конститутивные и индуцируемые промоторы. Промотор выбирают так, чтобы он управлял экспрессией полинуклеотида в соответствующей клетке-хозяине.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления полинуклеотид вставляют в вектор, предпочтительно вектор экспрессии, который является дополнительным вариантом осуществления. Такой рекомбинантный вектор может быть сконструирован в соответствии с известными способами. Представляющие особый интерес векторы включают плазмиды, фагмиды, производные фагов, вирусы (например, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса, лентивирусы и т. д.) и космиды.

[0078] Ряд систем вектор экспрессии/хозяин можно использовать для содержания и экспрессии полинуклеотида, кодирующего полипептид описанного триспецифического антигенсвязывающего белка. Примерами векторов экспрессии для экспрессии в *E.coli* являются pSKK (Le Gall et al., J Immunol Methods. (2004) 285(1):111-27) или pcDNA5 (Invitrogen) для экспрессии в клетках млекопитающих.

[0079] Таким образом, PSMA-нацеленные триспецифические белки, как описано в настоящем документе, согласно некоторым вариантам осуществления получают путем введения в клетку-хозяин вектора, кодирующего белок, как описано выше, и культивирования указанной клетки-хозяина в условиях, в которых белковые домены экспрессируются, могут быть выделены и, необязательно, дополнительно очищены.

Фармацевтические композиции

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления также представлены фармацевтические композиции, содержащие описанный в настоящем документе PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок, вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид PSMA-нацеленных триспецифических белков, или клетку-хозяина, трансформированную таким вектором, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает без ограничения любой носитель, который не воздействует негативным образом на эффективность биологической активности ингредиентов, и который не токсичен для пациента, которому его вводят. Примеры подходящих фармацевтических носителей хорошо известны в данной области и включают забуференные фосфатом солевые растворы, воду, эмульсии, такие как эмульсии масло/вода, различные типы смачивающих веществ, стерильные растворы и т. д. Такие носители могут быть составлены с помощью традиционных способов и могут быть введены субъекту в подходящей дозе. Предпочтительно композиции являются стерильными. Такие композиции также могут

содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, эмульгирующие вещества и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых средств.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтических композиций описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки инкапсулированы в наночастицы. Согласно некоторым вариантам осуществления наночастицы представляют собой фуллерены, жидкие кристаллы, липосому, квантовые точки, суперпарамагнитные наночастицы, дендримеры или наностержни. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтических композиций PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок присоединен к липосомам. В некоторых случаях PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок конъюгирован с поверхностью липосом. В некоторых случаях PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок инкапсулирован в оболочку липосомы. В некоторых случаях липосома представляет собой катионную липосому.

[0082] Описанные в настоящем документе PSMA-нацеленные триспецифические белки предусмотрены для применения в качестве лекарственного препарата. Введение выполняют различными путями, например, путем внутривенного, внутрибрюшинного, подкожного, внутримышечного, местного или внутрикожного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения зависит от типа терапии и типа соединения, содержащегося в фармацевтической композиции. Схема применения будет определена лечащим врачом и с учетом других клинических факторов. Дозировки для любого пациента зависят от многих факторов, включая размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, пол, конкретное соединение, подлежащее введению, продолжительность и путь введения, тип терапии, общее состояние здоровья и другие вводимые одновременно лекарственные средства. «Эффективная доза» относится к количествам активного ингредиента, которые являются достаточными для воздействия на течение и тяжесть заболевания, что приводит к уменьшению интенсивности или ремиссии такой патологии, и они могут быть определены с применением известных способов.

Способы лечения

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления также в настоящем документе представлены способы и варианты применения стимуляции иммунной системы у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. В некоторых случаях

введение описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка обеспечивает индукцию и/или поддержание цитотоксичности в отношении экспрессирующей PSMA клетки. В некоторых случаях экспрессирующая PSMA клетка представляет собой раковую клетку.

[0084] Также в настоящем документе представлены способы и варианты применения для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с PSMA, предусматривающие введение нуждающемуся в этом индивидууму описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. Заболевания, нарушения или состояния, ассоциированные с PSMA, включают без ограничения пролиферативное заболевание или опухолевое заболевание. Согласно одному варианту осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с PSMA, представляют собой рак предстательной железы. Согласно другому варианту осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с PSMA, представляют собой рак почки.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой рак предстательной железы на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является резистентным к лекарственным средствам. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является резистентным к антиандрогенным препаратам. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является метастатическим. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является метастатическим и резистентным к лекарственным средствам (например, резистентным к антиандрогенным препаратам). Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является кастрационно-резистентным. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является метастатическим и кастрационно-резистентным. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является резистентным к энзалутамиду. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является резистентным к энзалутамиду и абиратерону. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является резистентным к энзалутамиду, абиратерону и бикалутамиду. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы является резистентным к доцетакселу. Согласно некоторым из этих вариантов осуществления рак предстательной железы является резистентным к энзалутамиду, абиратерону, бикалутамиду и доцетакселу.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления введение описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка обеспечивает ингибирование роста клеток рака предстательной железы; обеспечивает ингибирование миграции клеток рака предстательной железы; обеспечивает ингибирование инвазии клеток рака предстательной железы; обеспечивает уменьшение интенсивности симптомов рака предстательной железы; обеспечивает уменьшение размера раковой опухоли предстательной железы; обеспечивает уменьшение числа раковых опухолей предстательной железы; обеспечивает уменьшение числа клеток рака предстательной железы; индуцирует некроз, пироптоз, онкоз, апоптоз, аутофагию или другой механизм гибели клеток рака предстательной железы; или обеспечивает усиление терапевтических эффектов соединения, выбранного из группы, состоящей из энзалутамида, абиратерона, доцетаксела, бикалутамида и любых их комбинаций.

[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает ингибирование роста клеток рака предстательной железы за счет введения описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает ингибирование миграции клеток рака предстательной железы за счет введения описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает ингибирование инвазии клеток рака предстательной железы за счет введения описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает уменьшение интенсивности симптомов рака предстательной железы за счет введения описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает уменьшение размера раковой опухоли предстательной железы за счет введения описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает уменьшение числа раковых опухолей предстательной железы за счет введения описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает уменьшение числа клеток рака предстательной железы за счет введения описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает индуцирование некроза, пироптоза, онкоза, апоптоза, аутофагии или другого механизма гибели клеток рака предстательной железы за счет введения описанного в настоящем документе PSMA-нацеленного триспецифического белка.

[0088] В контексте настоящего документа согласно некоторым вариантам осуществления «лечение», или «осуществление лечения», или «подвергнутый лечению» относится к терапевтическому лечению, при котором целью является замедление (облегчение) течения нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, или получение благоприятных или требуемых клинических результатов. Для описанных в настоящем документе целей, благоприятные или требуемые клинические результаты включают без ограничения ослабление симптомов; уменьшение степени выраженности состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) течения состояния, нарушения или заболевания; задержку проявления или замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания; облегчение течения состояния, нарушения или заболевания; и ремиссию (частичную или полную), не зависимо от того, является она выявляемой или невыявляемой, или повышение положительных показателей или улучшение течения состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает стимуляцию клинически значимого ответа без чрезмерных уровней побочных эффектов. Лечение также включает продление выживания по сравнению с ожидаемым выживанием в случае отсутствия получения лечения. Согласно другим вариантам осуществления «лечение», или «осуществление лечения», или «подвергнутый лечению» относится к профилактическим мерам, при которых целью является задержка проявления или снижение тяжести нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, например, у лица с предрасположенностью к заболеванию (например, индивидуума, который является носителем генетического маркера заболевания, такого как рак предстательной железы).

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе способов PSMA-нацеленные триспецифические белки вводят в комбинации со средством для лечения конкретного заболевания, нарушения или состояния. Средства включают без ограничения виды терапии с вовлечением антител, малых молекул (например, химиотерапевтических препаратов), гормонов (стероидных, пептидных и т. д.), виды лучевой терапии (γ -излучение, рентгеновское излучение и/или направленная доставка радиоизотопов, микроволновое излучение, УФ-излучение и т. д.), виды генной терапии (например, антисмысловая, ретровирусная терапия и т. д.), а также виды иммунотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления PSMA-нацеленные триспецифические белки вводят в комбинации с противодиарейными средствами, противорвотными средствами, анальгетиками, опиоидами и/или нестероидными противовоспалительными средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления

PSMA-нацеленные триспецифические белки вводят до, во время или после хирургического вмешательства.

Некоторые определения

[0090] В контексте настоящего документа термин «период полувыведения» применяется в его обычном значении, как описано в *Goodman and Gillman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics* 21-25 (под ред. Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, and Alfred Gilman, 6-е издание, 1980). Вкратце, указанный термин охватывает количественное измерение времени выведения лекарственного средства. Выведение большинства лекарственных средств является экспоненциальным (т. е. соответствует кинетике первого порядка), поскольку концентрации лекарственного средства обычно не достигают таковых, требуемых для насыщения процесса выведения. Скорость экспоненциального процесса может быть выражена его константой скорости k , которая выражает относительное изменение за единицу времени, или его полупериодом $t_{1/2}$, промежутком времени, необходимым для 50% завершения процесса. Единицами этих двух констант являются время^{-1} и время соответственно. Константа скорости первого порядка и полупериод реакции связаны простым соотношением ($k \times t_{1/2} = 0,693$), и могут соответственно быть взаимозаменяемыми. Поскольку кинетика выведения первого порядка предусматривает, что постоянная доля лекарственного средства теряется за единицу времени, график зависимости логарифма концентрации лекарственного средства от времени является линейным во все моменты времени после начальной фазы распределения (т. е. после всасывания лекарственного средства и завершения распределения). Полупериод выведения лекарственного средства может быть точно определен из такого графика.

[0091] В контексте настоящего документа фраза «рак предстательной железы» или «рак предстательной железы на поздней стадии» включает класс форм рака предстательной железы, при котором происходит прогрессирование после ранних стадий заболевания. Как правило, формы рака предстательной железы на поздней стадии ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Типы рака предстательной железы на поздней стадии включают без ограничения метастатический рак предстательной железы, резистентный к лекарственным средствам рак предстательной железы, такой как резистентный к антиандрогенам рак предстательной железы (например, резистентный к энзалутамиду рак предстательной железы, резистентный к абиратерону рак предстательной железы, резистентный к бикалутамиду рак предстательной железы и т. д.), гормонально-рефрактерный рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной

железы, резистентный к доцетакселу рак предстательной железы, индуцированный сплайс-вариантом-7 андрогенового рецептора (AR-V7) резистентный к лекарственным средствам рак предстательной железы, такой как AR-V7-индуцированный резистентный к антиандрогенам рак предстательной железы (например, AR-V7-индуцированный резистентный к энзалутамиду рак предстательной железы), индуцированный членом 3 альдокеторедуктаз семейства 1 (AKR1C3) резистентный к лекарственным средствам рак предстательной железы, такой как AKR1C3-индуцированный резистентный к антиандрогенам рак предстательной железы (например, AKR1C3-индуцированный резистентный к энзалутамиду рак предстательной железы), и их комбинации. В некоторых случаях для форм рака предстательной железы на поздней стадии вовсе не наблюдалось ответа, или они были резистентными к лечению одним или несколькими из следующих традиционных терапевтических препаратов против рака предстательной железы: энзалутамид, абиратерон, бикалутамид и доцетаксел. Представлены соединения, композиции и способы по настоящему раскрытию для лечения рака предстательной железы, такого как рак предстательной железы на поздней стадии, включая любой один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) типов рака предстательной железы на поздней стадии, раскрытых в настоящем документе.

Примеры

Пример 1. Способы оценки связывания и цитотоксической активности триспецифических антигенсвязывающих молекул.

[0092] Получение белка

[0093] Последовательности триспецифических молекул, которым предшествует лидерная последовательность, и после которых следует бх гистидиновая метка (SEQ ID NO: 161), клонировали в вектор экспрессии pcDNA 3.4 (Invitrogen) для экспрессии в клетках млекопитающих. Клетки Expi293F (Life Technologies A14527) поддерживали в суспензии в колбах Optimum Growth (Thomson) в количестве от 0,2 до 8×10^6 клеток/мл в среде Expi293. Клетки Expi293 трансфицировали очищенной плазмидной ДНК в соответствии с протоколами набора для системы экспрессии Expi293 (Life Technologies, A14635), и поддерживали в течение 4-6 дней после трансфекции. Кондиционированную среду частично очищали с помощью аффинной и высаливающей хроматографии. Триспецифические белки затем очищали с помощью ионообменного метода или, в качестве альтернативы, концентрировали с использованием фильтров для ультрацентрифугирования Amicon (EMD Millipore), вносили в среду для эксклюзионной хроматографии Superdex 200 (GE Healthcare) и разделяли в нейтральном буфере,

содержащем вспомогательные вещества. Фракции объединяли, и конечную чистоту оценивали с помощью SDS-PAGE и аналитической SEC.

[0094] Измерения аффинности

[0095] Показатели аффинности для всех молекул связывающих доменов измеряли с помощью интерферометрии биослоя с применением прибора Octet.

[0096] Показатели аффинности в отношении PSMA измеряли путем нагрузки белка PSMA-Fc человека (100 нМ) на биосенсоры с Fc к IgG человека в течение 120 секунд, с последующим 60-секундным измерением исходного уровня, после чего события связывания измеряли путем инкубирования кончика сенсора в сериях разведений триспецифических молекул в течение 180 секунд, с последующей диссоциацией в течение 50 секунд. Показатели аффинности в отношении EGFR и CD3 измеряли путем нагрузки белка EGFR-Fc человека или белка CD3-Flag-Fc человека соответственно (100 нМ) на биосенсоры с Fc к IgG человека в течение 120 секунд, с последующим 60-секундным измерением исходного уровня, после чего события связывания измеряли путем инкубирования кончика сенсора в сериях разведений триспецифических молекул в течение 180 секунд, с последующей диссоциацией в течение 300 секунд. Показатели аффинности в отношении сывороточного альбумина человека (HSA) измеряли путем нагрузки биотинилированного альбумина на стрептавидиновые биосенсоры, затем измеряли те же параметры кинетики, что и в случае измерений аффинности в отношении CD3. Все стадии осуществляли при 30°C в 0,25% казеине в забуференном фосфатом солевом растворе.

[0097] Анализ цитотоксичности

[0098] Анализ зависимой от Т-клеток человека клеточной цитотоксичности (TDCC) применяли для измерения способности привлекающих Т-клетки активаторов, включая триспецифические молекулы, направлять Т-клетки на уничтожение опухолевых клеток (Nazarian et al. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27). В этом анализе Т-клетки и клетки-мишени раковой клеточной линии смешивали вместе в соотношении 10:1 в 384-луночном планшете, и добавляли различные количества привлекающего Т-клетки активатора. Спустя 48 часов Т-клетки вымывали, оставляя прикрепленные к планшету клетки-мишени, которые не были уничтожены Т-клетками. Для количественного определения оставшихся живых клеток применяли люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega). В некоторых случаях клетки-мишени были сконструированы для экспрессии люциферазы. В таких случаях жизнеспособность клеток-мишеней оценивали путем осуществления люминесцентного люциферазного анализа с использованием реагента STEADYGLO® (Promega), в котором жизнеспособность прямо пропорциональна уровню активности люциферазы.

[0099] Анализы стабильности

[00100] Стабильность триспецифических связывающих белков оценивали при низких концентрациях в присутствии сыворотки крови отличного от человека примата. TriTAC разводили до 33 мкг/мл в сыворотке крови яванского макака (BioReclamationIVT), и либо инкубировали в течение 2 д. при 37°C, либо подвергали пяти циклам заморозания-оттаивания. После обработки образцы оценивали в анализах цитотоксичности (TDCC), и их остаточную активность сравнивали с необработанными исходными растворами.

[00101] Анализы ксенотрансплантатов

[00102] Эффективность триспецифических связывающих белков *in vivo* оценивали в экспериментах с ксенотрансплантатами (Crown Bioscience, Тайцан). Мышам NOD/SCID, дефицитным по общей гамма-цепи (NCG, Центр исследований на модельных животных Нанкинского университета, (Model Animal Research Center of Nanjing University)) в день 0 инокулировали смесь 5еб клеток рака предстательной железы человека 22Rv1 и 5еб покоящихся Т-клеток человека, которые были выделены из организма здорового донора-человека. Мышей рандомизировали в три группы и обрабатывали средой-носителем, 0,5 мг/кг PSMA TriTAC C324 или 0,5 мг/кг PSMA BiTE. Препараты вводили ежедневно в течение 10 дней посредством *i.v.* болюсной инъекции. Животных ежедневно проверяли в отношении заболеваемости и смертности. Показатели объема опухоли определяли два раза в неделю с помощью штангенциркуля. Исследование завершали спустя 30 дней.

[00103] Анализы PK

[00104] Целью этого исследования была оценка фармакокинетических параметров однократной дозы триспецифических связывающих белков после внутривенной инъекции. Ранее не участвующим в экспериментах 2 яванским макакам на группу (1 самец и 1 самка) давали соединение посредством медленной IV болюсной инъекции, вводимой в течение примерно 1 минуты. После введения дозы один раз в сутки проводили наблюдения у клетки и каждую неделю регистрировали показатели веса тела. Собирали образцы крови, и обрабатывали их с получением сыворотки крови для фармакокинетического анализа в течение 21 дня после введения дозы.

[00105] Концентрации тестируемых препаратов определяли в сыворотке крови обезьяны путем электролюминесцентного считывания (Meso Scale Diagnostics, Роквилл). Для захвата анализируемого вещества применяли 96-луночные планшеты с иммобилизованным рекомбинантным CD3. Выявление осуществляли с использованием меченного SULFO-TAG рекомбинантного PSMA на MSD-ридере в соответствии с инструкциями производителя.

Пример 2. Оценка влияния аффинности в отношении CD3 на свойства триспецифических молекул

[00106] PSMA-нацеленные триспецифические молекулы с отличающимися CD3-связывающими доменами изучали для того, чтобы показать эффекты изменения аффинности в отношении CD3. Иллюстративная PSMA-нацеленная триспецифическая молекула показана на фиг. 1. В таблице 1 приведена аффинность каждой молекулы для трех партнеров по связыванию (PSMA, CD3, HSA). Показатели аффинности измеряли с помощью интерферометрии биослоя с применением прибора Octet (Pall Forté Bio). Сниженная аффинность в отношении CD3 приводит к потере эффективности в контексте опосредованной Т-клетками клеточной цитотоксичности (фигуры 2А-С). Фармакокинетические свойства таких триспецифических молекул оценивали у яванских макаков. Молекулы с высокой аффинностью в отношении CD3, как и TrITAC C236, характеризовались периодом полувыведения в конечной фазе примерно 90 ч (фиг. 3). Несмотря на измененную способность к связыванию CD3 на поверхности Т-клеток, период полувыведения в конечной фазе двух молекул с разными показателями аффинности в отношении CD3, показанными на фиг. 4, является очень похожим. Однако сниженная аффинность в отношении CD3, по-видимому, обуславливает больший объем распределения, что согласуется с уменьшением секвестрации триспецифической молекулы Т-клетками. В течение периода исследования не было отмечено неблагоприятных клинических наблюдений или изменений веса тела.

Таблица 1. Показатели аффинности связывания в отношении антигенов человека и яванского макака.

Значение KD антитела к PSMA (нМ)			Значение KD антитела к альбумину (нМ)			Значение KD антитела к CD3e (нМ)		
человек	яванский макак	соотношение значений у	pHSA	CSA	соотношение значений у	человек	яванский макак	соотношение значений у

			яванского макака/ человека			яванского макака/ человека			яванского макака/ человека
TriTAC, высокая афф., в качестве инструмента - C236	16,3	0	0	22,7	25,4	1,1	6,0	4,7	0,8
TriTAC CD3, высокая афф. - C324	17,9	0	0	9,8	9,7	1	7,4	5,8	0,8
TriTAC CD3, средняя афф. - C339	13,6	0	0	8,8	8,3	0,9	40,6	33,6	0,8
TriTAC CD3, низкая афф. - C325	15,3	0	0	10,1	9,7	1	217	160	0,7

Пример 3. Оценка влияния аффинности в отношении PSMA на свойства триспецифических молекул.

[00107] PSMA-нацеленные триспецифические молекулы с отличающимися PSMA-связывающими доменами изучали для того, чтобы показать эффекты изменения аффинности в отношении PSMA. В таблице 2 приведена аффинность каждой молекулы для трех партнеров по связыванию (PSMA, CD3, HSA). Сниженная аффинность в отношении PSMA приводит к потере эффективности в контексте опосредованной Т-клетками клеточной цитотоксичности (фигуры 5А-С).

Таблица 2. Показатели аффинности связывания в отношении антигенов человека и яванского макака.

Значение KD антитела к PSMA (нМ)			Значение KD антитела к альбумину (нМ)			Значение KD антитела к CD3e (нМ)		
человек	яванский	соотношение значений у	рHSA	CSA	соотношение значений у	человек	яванский	соотношение значений у
	макак						макак	

			яванского макака/ человека			яванского макака/ человека			яванского макака/ человека
PSMA- TriTAC (p8)- C362	22,0	0	н.д.	6,6	6,6	1,0	8,3	4,3	0,52
PSMA TriTAC (HDS) – C363	3,7	540	146	7,6	8,4	1,1	8,0	5,2	0,65
PSMA TriTAC (HTS)- C364	0,15	663	4423	8,4	8,6	1,0	7,7	3,8	0,49

Пример 4. Эффективность PSMA-нацеленных триспецифических молекул in vivo.

[00108] PSMA-нацеленную триспецифическую молекулу C324 оценивали в отношении ее способности ингибировать рост опухолей у мышей. Для этого эксперимента иммунодефицитным мышам, реконструированным с Т-клетками человека, подкожно инокулировали экспрессирующие PSMA клетки опухоли предстательной железы человека (22Rv1), и обрабатывали ежедневно в течение 10 дней 0,5 мг/кг i.v. либо молекул PSMA-нацеленных BiTE, либо TriTAC. Рост опухоли измеряли в течение 30 дней. На протяжении эксперимента триспецифическая молекула была способна ингибировать рост опухоли с эффективностью, сравнимой с таковой в случае молекулы BiTE (фиг. 6).

Пример 5. Специфичность триспецифических молекул

[00109] С целью оценки специфичности PSMA-нацеленных молекул TriTAC тестировали их способность индуцировать Т-клетки к уничтожению опухолевых клеток, с использованием опухолевых клеток, которые являются негативными по PSMA (фиг. 7А). EGFR-нацеленная молекула TriTAC служила в качестве положительного контроля, GFP-нацеленная молекула TriTAC служила в качестве отрицательного контроля. Для всех трех TriTAC с отличающимися PSMA-связывающими доменами наблюдали ожидаемую активность в отношении PSMA-положительной клеточной линии LNCaP (фиг. 7В), но не достигались EC50 в PSMA-отрицательных опухолевых клеточных линиях KMS12BM и OVCAR8 (фигуры 7С и 7D). EC50 приведены в таблице 3. При очень высоких концентрациях TriTAC (> 1 нМ) могло наблюдаться некоторое ограниченное нецелевое уничтожение клеток в случае TriTAC C362 и C363, тогда как в случае C364 не наблюдали значимого уничтожения клеток ни в одном из тестируемых условий.

Таблица 3. Обеспечивающая уничтожение клеток активность молекул TriTAC в антиген-положительных и антиген-отрицательных опухолевых клеточных линиях (EC50 [пМ]).

TriTAC	LNCaP	KMS12BM	OVCAR8
PSMA p8 TriTAC C362	13,0	>10000	>10000
PSMA HDS TriTAC C363	6,2	>10000	>10000
PSMA HTS TriTAC C364	0,8	>10000	>10000
EGFR TriTAC C131	9,4	>10000	6
GFP TriTAC C	>10000	>10000	>10000

Пример 6. Стресс-тесты и стабильность белка.

[00110] Четыре PSMA-нацеленных триспецифических молекулы либо инкубировали в течение 48 ч в сыворотке крови яванского макака при низких концентрациях (33,3 мкг/мл), либо подвергали пяти циклам заморозания-оттаивания в сыворотке крови яванского макака. После обработки оценивали биологическую активность молекул TriTAC в анализах уничтожения клеток и сравнивали с образцами, не подвергавшимися стрессу («положительный контроль», фиг. 8A-D). У всех молекул сохранялась большая часть их обеспечивающей уничтожение клеток активности. TriTAC C362 была наиболее устойчивой к стрессу, и, по-видимому, вовсе не теряла активность в условиях, тестируемых в данном случае.

Пример 7. Ксенотрансплантатная модель опухоли

[00111] PSMA-нацеленные триспецифические белки из предыдущих примеров оценивали в ксенотрансплантатной модели.

[00112] Самцам иммунодефицитных мышей NCG в их дорзальную часть правого бока подкожно инокулировали 5×10^6 клеток 22Rv1. Если размер опухолей достигал 100-200 мм³, животных распределяли в 3 группы обработки. Группам 2 и 3 (по 8 животных в каждой) путем внутрибрюшинной инъекции вводили $1,5 \times 10^7$ активированных Т-клеток человека. Через три дня животных из группы 3 обрабатывали в общей сложности 9 внутривенными дозами 50 мкг PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка из примера 1 (qdx9d). Группы 1 и 2 обрабатывали только средой-носителем. Вес тела и объем опухоли определяли в течение 30 дней.

[00113] Ожидается, что рост опухоли у мышей, обработанных PSMA-триспецифическим антигенсвязывающим белком, значительно уменьшается в сравнении с ростом опухоли в соответствующей контрольной группе, обработанной средой-носителем.

Пример 8. Протокол клинического исследования для подтверждения концепции для введения PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка из примера 1 пациентам с раком предстательной железы.

[00114] Речь идет о клиническом исследовании фазы I/II для изучения PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка из примера 1 в качестве лечения рака предстательной железы.

[00115] Исходы исследования:

[00116] *Первичные:* Максимальная переносимая доза PSMA-нацеленных триспецифических белков из предыдущих примеров

[00117] *Вторичные:* Определение того, ассоциирован ли *in vitro* ответ на PSMA-нацеленные триспецифические белки из предыдущих примеров с клиническим ответом

[00118] **Фаза I**

[00119] Максимальная переносимая доза (MTD) будет определяться в фазе I исследования.

1.1 Максимальная переносимая доза (MTD) будет определяться в фазе I исследования.

1.2 Пациенты, соответствующие критериям пригодности к участию, будут включены в исследование PSMA-нацеленных триспецифических белков из предыдущих примеров.

1.3 Целью является идентификация наиболее высокой дозы PSMA-нацеленных триспецифических белков из предыдущих примеров, которую можно вводить безопасно без серьезных или неконтролируемых побочных эффектов у участников. Вводимая доза будет зависеть от числа участников, ранее включенных в исследование, и от того, насколько хорошо доза переносилась. Не все участники будут получать одинаковую дозу.

[00120] **Фаза II**

2.1 В последующей второй фазе II участники будут получать лечение при MTD, при этом целью является определение того, обеспечивает ли терапия PSMA-нацеленными триспецифическими белками из предыдущих примеров по меньшей мере 20% частоту ответа.

Первичный исход для фазы II --- определение того, обеспечивает ли терапия PSMA-нацеленными триспецифическими белками из предыдущих примеров достижение клинического ответа по меньшей мере у 20% пациентов (взрывной ответ, минимальный ответ, частичный ответ или полный ответ)

[00121] Пригодность к участию:

Гистологически подтвержденный недавно диагностированный агрессивный рак предстательной железы в соответствии с действующей классификацией Всемирной организации здравоохранения, с 2001 по 2007

Любая стадия заболевания

Лечение доцетакселом и преднизолом (+/- хирургическое вмешательство).

Возраст ≥ 18 лет

Индекс общего состояния пациента по Карновскому $\geq 50\%$ или показатель общего состояния пациента по шкале ECOG 0-2

Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 недель

Пример 9. Активность иллюстративного PSMA-нацеленного антигенсвязывающего белка (PSMA-нацеленной молекулы TriTAC) в анализах уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками с применением панели экспрессирующих PSMA клеточных линий и Т-клеток от разных доноров.

[00122] Это исследование осуществляли для того, чтобы продемонстрировать, что активность иллюстративного PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка не ограничивается клетками LNCaP или одним донором клеток.

[00123] Анализы уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками осуществляли с применением Т-клеток от четырех разных доноров и экспрессирующих PSMA человека клеточных линий рака предстательной железы VCaP, LNCaP, MDAPCa2b и 22Rv1. За одним исключением PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок был способен направлять уничтожение этих раковых клеточных линий с участием Т-клеток от всех доноров со значениями EC_{50} от 0,2 до 1,5 pM, как показано в таблице 4. В случае клеточной линии рака предстательной железы 22 Rv1 и донора 24, наблюдали уничтожение от незначительного вплоть до его отсутствия (данные не показаны). Также у донора 24 обеспечивалось только примерно 50% уничтожение клеточной линии MDAPCa2b, тогда как Т-клетки от других 3 доноров обеспечивали почти полное уничтожение этой клеточной линии (данные не показаны). В контрольных анализах было продемонстрировано, что уничтожение с помощью PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка было PSMA-специфическим. В случае, когда экспрессирующие PSMA клетки обрабатывали контрольным триспецифическим белком, нацеленным на зеленый флуоресцентный белок (GFP), а не на PSMA, уничтожение не наблюдали (данные не показаны). Аналогичным образом, PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок был неактивным в случае

клеточных линий, у которых отсутствовала экспрессия PSMA, NCI-1563 и HCT116, также показано в таблице 4.

Таблица 4. Значения EC_{50} из анализов TDCC с шестью раковыми клеточными линиями человека и четырьмя разными донорами Т-клеток.

Клеточная линия	Значения EC_{50} (М) для TDCC			
	Донор 24	Донор 8144	Донор 72	Донор 41
LNCaP	1,5E-12	2,2E-13	3,6E-13	4,3E-13
MDAPCa2b	4,8E-12	4,1E-13	4,9E-13	6,5E-13
VCaP	6,4E-13	1,6E-13	2,0E-13	3,5E-13
22Rv1	н.д.	7,2E-13	1,4E-12	1,3E-12
HCT116	>1,0E-8	>1,0E-8	>1,0E-8	>1,0E-8
NCI-1563	>1,0E-8	>1,0E-8	>1,0E-8	>1,0E-8

Пример 10. Стимуляция экспрессии цитокинов иллюстративным PSMA-триспецифическим антигенсвязывающим белком (PSMA-нацеленной молекулой TriTAC) в анализах уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками.

[00124] Это исследование осуществляли для того, чтобы продемонстрировать активацию Т-клеток иллюстративным PSMA-триспецифическим антигенсвязывающим белком в ходе анализов уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками путем измерения секреции цитокина в среду для анализа активированными Т-клетками.

[00125] Кондиционированную среду, собранную после анализов уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками, как описано выше в примере 9, анализировали в отношении экспрессии цитокинов $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$. Уровень цитокинов измеряли с применением анализов AlphaLISA (Perkin-Elmer). Добавление титра PSMA-нацеленного антигенсвязывающего белка к Т-клеткам от четырех разных доноров и четырем экспрессирующим PSMA клеточным линиям, LNCaP, VCaP, MDAPCa2b и 22Rv1, обеспечивало повышение уровней $TNF\alpha$. Результаты по уровням экспрессии $TNF\alpha$ и экспрессии $IFN\gamma$ в кондиционированной среде показаны в таблицах 5 и 6 соответственно. Значения EC_{50} для индуцированной PSMA-нацеленным антигенсвязывающим белком экспрессии этих цитокинов находились в диапазоне от 3 до 15 пМ. В случае контрольного триспецифического GFP-нацеленного белка повышенные уровни цитокинов не наблюдали. Аналогичным образом, в случае, когда анализы осуществляли с использованием двух

клеточных линий, у которых отсутствовала экспрессия PSMA, HCT116 и NCI-H1563, PSMA HTS TriTAC также не приводила к повышению уровней экспрессии TNF α или IFN γ .

Таблица 5. Значения EC₅₀ для экспрессии TNF α в среду из анализов индуцированной PSMA-триспецифическим антигенсвязывающим белком TDCC с шестью раковыми клеточными линиями человека и Т-клетками от четырех разных доноров.

Клеточная линия	Донор 24	Донор 8144	Донор 41	Донор 72
LNCaP	4,9E-12	2,8E-12	4,0E-12	3,2E-12
VCaP	3,2E-12	2,9E-12	2,9E-12	2,9E-12
MDAPCa2b	2,1E-11	4,0E-12	5,5E-12	3,6E-12
22Rv1	8,9E-12	2,5E-12	4,0E-12	3,3E-12
HCT116	>1E-8	>1E-8	>1E-8	>1E-8
NCI-H1563	>1E-8	>1E-8	>1E-8	>1E-8

Таблица 6. Значения EC₅₀ для экспрессии IFN γ в среду из анализов индуцированной PSMA-триспецифическим антигенсвязывающим белком TDCC с шестью раковыми клеточными линиями человека и Т-клетками от четырех разных доноров.

Клеточная линия	Донор 24	Донор 8144	Донор 41	Донор 72
LNCaP	4,2E-12	4,2E-12	4,2E-12	2,8E-12
VCaP	5,1E-12	1,5E-11	3,4E-12	4,9E-12
MDAPCa2b	1,5E-11	5,8E-12	9,7E-12	3,5E-12
22Rv1	7,8E-12	3,0E-12	9,1E-12	3,0E-12
HCT116	>1E-8	>1E-8	>1E-8	>1E-8
NCI-H1563	>1E-8	>1E-8	>1E-8	>1E-8

Пример 11. Активность иллюстративного PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка (PSMA-нацеленной TriTAC) в анализе уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками (TDCC) с применением Т-клеток от яванских макаков.

[00126] Это исследование осуществляли для тестирования способности иллюстративного PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка направлять Т-клетки от яванских макаков на уничтожение экспрессирующих PSMA клеточных линий.

[00127] Анализы TDCC проводили с применением мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) от яванских макаков. PBMC яванского макака добавляли к клеткам LNCaP в соотношении 10:1. Было показано, что PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок обеспечивал перенаправление уничтожения LNCaP PBMC яванского макака со значением EC_{50} 11 пМ. Результат показан на фиг. 9А. Для подтверждения этих результатов применяли вторую клеточную линию, MDAPCa2b, и тестировали PBMC от второго донора-яванского макака. Перенаправленное уничтожение клеток-мишеней наблюдали со значением EC_{50} 2,2 пМ. Результат показан на фиг. 9В. Уничтожение было специфическим для PSMA-связывающего плеча PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка, так как уничтожение в случае триспецифического GFP-нацеленного белка в качестве отрицательного контроля не наблюдали. Из этих данных видно, что PSMA-нацеленный антигенсвязывающий триспецифический белок может направлять Т-клетки яванского макака на уничтожение клеток-мишеней, экспрессирующих PSMA человека.

Пример 12. Экспрессия маркеров активации Т-клеток в анализах уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками с использованием иллюстративного PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка (PSMA-нацеленной молекулы TriTAC).

[00128] Это исследование осуществляли для оценки того, активировались ли Т-клетки в случае, когда иллюстративный PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок направлял Т-клетки на уничтожение клеток-мишеней.

[00129] Анализы проводили с применением условий для анализов уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками, описанных в примере выше. Активацию Т-клеток оценивали путем измерения уровней экспрессии CD25 и CD69 на поверхности Т-клеток с применением проточной цитометрии. PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок добавляли к смеси очищенных Т-клеток человека и клеточной линии рака предстательной железы VCaP 10:1. После добавления возрастающих количеств PSMA-триспецифического антигенсвязывающего белка наблюдали повышенный уровень экспрессии CD69 и экспрессии CD25, как показано на фиг. 10. Значение EC_{50} составляло 0,3 пМ для CD69 и 0,2 пМ для CD25. Триспецифический GFP-нацеленный белок был включен в эти анализы в качестве отрицательного контроля, и в случае GFP-нацеленного

триспецифического белка наблюдали повышение уровня экспрессии CD69 или CD25 от незначительного вплоть до его отсутствия, также показано на фиг. 10.

Пример 13. Стимуляция пролиферации Т-клеток иллюстративным PSMA-триспецифическим антигенсвязывающим белком (PSMA-нацеленной молекулой TriTAC) в присутствии экспрессирующих PSMA клеток-мишеней.

[00130] Это исследование применяли в качестве дополнительного способа для демонстрации того, что иллюстративный PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок был способен активировать Т-клетки при перенаправлении их на уничтожение клеток-мишеней.

[00131] Анализы пролиферации Т-клеток проводили с применением условий для анализа уничтожения клеток перенаправленными Т-клетками с применением клеток-мишеней LNCaP, как описано выше, и измерения числа Т-клеток, присутствующих через 72 часа. Иллюстративный PSMA-триспецифический антигенсвязывающий белок обеспечивал стимуляцию пролиферации со значением EC_{50} 0,5 пМ. Триспецифический GFP-нацеленный белок был включен в анализ в качестве отрицательного контроля, и в случае этого белка повышение степени пролиферации не наблюдали. Результаты анализа пролиферации Т-клеток показаны на фиг. 11.

Пример 14. Уничтожение перенаправленными Т-клетками клеток LNCaP, обусловленное тремя иллюстративными PSMA-триспецифическими антигенсвязывающими белками (PSMA-нацеленными молекулами TriTAC PH1T, PH и Z2).

[00132] Это исследование осуществляли для тестирования способности трех иллюстративных PSMA-триспецифических антигенсвязывающих белков с последовательностями, представленными в SEQ ID No: 150, 151 и 152, перенаправлять Т-клетки на уничтожение клеточной линии LNCaP.

[00133] В анализах TDCC, проведенных как описано в примерах выше, белки PSMA PH1T TriTAC (SEQ ID No: 150) и PSMA PH1 TriTAC (SEQ ID NO: 151) обеспечивали перенаправление уничтожения со значениями EC_{50} 25 и 20 пМ соответственно, как показано на фиг. 12A; и белок PSMA Z2 TriTAC (SEQ ID NO: 152) обеспечивал перенаправление уничтожения со значением EC_{50} 0,8 пМ, как показано на фиг. 12B.

Таблица 7. Последовательности CD3-связывающего домена.

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
1	CD3-связывающая, клон 2B2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
2	CD3-связывающая, клон 9F2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFENKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNKYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSFGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYDNRWVFGGGTKLTVL
3	CD3-связывающая, клон 5A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSHIS YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGYVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTSFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWIFGGGTKLTVL
4	CD3-связывающая, клон 6A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFMFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKSNKYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWATWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSFGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKLLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNSWVFGGGTKLTVL
5	CD3-связывающая, клон 2D2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYKDSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVVSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
6	CD3-связывающая, клон 3F2	

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
		EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTYNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADEVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPIS YWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSKGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKELAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
7	CD3-связывающая, клон 1A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYETYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHTNFGNSYIS YWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTYFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
8	CD3-связывающая, клон 1C2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSQIS YWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTDGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGIKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
9	CD3-связывающая, клон 2E4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAVNWW RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGESTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKILAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
10	CD3-связывающая, клон 10E4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYPMNWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKNEDTAVYYCVRHGNFNNSYIS YWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTKGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKMLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
11	CD3-связывающая, клон 2H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADEVKDRFTIS

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
		RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPIS YWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVVSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
12	CD3-связывающая, клон 2A4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNTATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGDSYIS YWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTHGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTVLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
13	CD3-связывающая, клон 10B2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSGYNNTATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSYTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTFKFNAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLWYANRWVFGGGTKLTVL
14	CD3-связывающая, клон 1G4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFENKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNTETYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSLIS YWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTFKFGAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
15	CD3-связывающая wt	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNTATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
16	CD3-связывающая CDR1 HC wt	GFTFNKYAMN

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
17	CD3-связывающая CDR2 HC wt	RIRSKYNNYATYYADSVK
18	CD3-связывающая CDR3 HC wt	HGNFGNSYISYWAY
19	CD3-связывающая CDR1 LC wt	GSSTGAVTSGNYPN
20	CD3-связывающая CDR2 LC wt	GTKFLAP
21	CD3-связывающая CDR3 LC wt	VLWYSNRWV
22	Вариант 1 CDR1 HC	GNTFNKYAMN
23	Вариант 2 CDR1 HC	GFEFNKYAMN
24	Вариант 3 CDR1 HC	GFMFNKYAMN
25	Вариант 4 CDR1 HC	GFTYNKYAMN
26	Вариант 5 CDR1 HC	GFTFNKYAMN
27	Вариант 6 CDR1 HC	GFTFNGYAMN
28	Вариант 7 CDR1 HC	GFTFNTYAMN
29	Вариант 8 CDR1 HC	GFTFNEYAMN
30	Вариант 9 CDR1 HC	GFTFNKYPMN
31	Вариант 10 CDR1 HC	GFTFNKYAVN
32	Вариант 11 CDR1 HC	GFTFNKYAIN
33	Вариант 12 CDR1 HC	GFTFNKYALN
34	Вариант 1 CDR2 HC	RIRSGYNNYATYYADSVK
35	Вариант 2 CDR2 HC	RIRSKSNKYATYYADSVK
36	Вариант 3 CDR2 HC	RIRSKYNKYATYYADSVK
37	Вариант 4 CDR2 HC	RIRSKYNNYETYYADSVK
38	Вариант 5 CDR2 HC	RIRSKYNNYATEYADSVK
39	Вариант 6 CDR2 HC	RIRSKYNNYATYYKDSVK
40	Вариант 7 CDR2 HC	RIRSKYNNYATYYADEVK
41	Вариант 8 CDR2 HC	RIRSKYNNYATYYADAVK
42	Вариант 9 CDR2 HC	RIRSKYNNYATYYADQVK
43	Вариант 10 CDR2 HC	RIRSKYNNYATYYADDVK
44	Вариант 1 CDR3 HC	HANFGNSYISYWAY
45	Вариант 2 CDR3 HC	HTNFGNSYISYWAY

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
46	Вариант 3 CDR3 HC	HGNFNNSYISYWAY
47	Вариант 4 CDR3 HC	HGNFGDSYISYWAY
48	Вариант 5 CDR3 HC	HGNFGNSHISYWAY
49	Вариант 6 CDR3 HC	HGNFGNSPISYWAY
50	Вариант 7 CDR3 HC	HGNFGNSQISYWAY
51	Вариант 8 CDR3 HC	HGNFGNSLISYWAY
52	Вариант 9 CDR3 HC	HGNFGNSGISYWAY
53	Вариант 10 CDR3 HC	HGNFGNSYISYWAT
54	Вариант 1 CDR1 LC	ASSTGAVTSGNYPN
55	Вариант 2 CDR1 LC	GESTGAVTSGNYPN
56	Вариант 3 CDR1 LC	GSYTGAVTSGNYPN
57	Вариант 4 CDR1 LC	GSSFGAVTSGNYPN
58	Вариант 5 CDR1 LC	GSSKGAVTSGNYPN
59	Вариант 6 CDR1 LC	GSSSGAVTSGNYPN
60	Вариант 7 CDR1 LC	GSSTGYVTSGNYPN
61	Вариант 8 CDR1 LC	GSSTGAVVSGNYPN
62	Вариант 9 CDR1 LC	GSSTGAVTDGNYPN
63	Вариант 10 CDR1 LC	GSSTGAVTKGNYPN
64	Вариант 11 CDR1 LC	GSSTGAVTHGNYPN
65	Вариант 12 CDR1 LC	GSSTGAVTVGNYPN
66	Вариант 13 CDR1 LC	GSSTGAVTSGYYPN
67	Вариант 1 CDR2 LC	GIKFLAP
68	Вариант 2 CDR2 LC	GTEFLAP
69	Вариант 3 CDR2 LC	GTYFLAP
70	Вариант 4 CDR2 LC	GTSFLAP
71	Вариант 5 CDR2 LC	GTNFLAP
72	Вариант 6 CDR2 LC	GTKLLAP
73	Вариант 7 CDR2 LC	GTKELAP
74	Вариант 8 CDR2 LC	GTKILAP
75	Вариант 9 CDR2 LC	GTKMLAP
76	Вариант 10 CDR2 LC	GTKVLAP
77	Вариант 11 CDR2 LC	GTKFNAP
78	Вариант 12 CDR2 LC	GTKFGAP
79	Вариант 13 CDR2 LC	GTKFLVP

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
80	Вариант 1 CDR3 LC	TLWYSNRWV
81	Вариант 2 CDR3 LC	ALWYSNRWV
82	Вариант 3 CDR3 LC	VLWYDNRWV
83	Вариант 4 CDR3 LC	VLWYANRWV
84	Вариант 5 CDR3 LC	VLWYSNSWV
85	Вариант 6 CDR3 LC	VLWYSNRWI
86	Вариант 7 CDR3 LC	VLWYSNRWA
87	CD3-связывающая, клон 2G5	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYALNWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATEYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTNFLAPGTPERFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWAFGGGTKLTVL
88	CD3-связывающая, клон 8A5	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNEYAMNWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADDVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSGISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTVGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

Таблица 8. Последовательности HSA-связывающего домена.

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
89	sdAb к HSA, клон 6C	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSRFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLTV SS
90	sdAb к HSA, клон 7A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGADTLYADSLKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSKSSQGTLTV SS

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
91	sdAb к HSA, клон 7G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTYSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSKSSQGTLVTV SS
92	sdAb к HSA, клон 8H	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGTDTLYADSVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTV SS
93	sdAb к HSA, клон 9A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSRFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSKSSQGTLVTV SS
94	sdAb к HSA, клон 10G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SS
95	HSA-связывающая, wt	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTV S
96	HSA-связывающая CDR1 wt	GFTFSSFGMS
97	HSA-связывающая CDR2 wt	SISGSGSDTLYADSVK
98	HSACDR3-связывающая wt	GGSLSR
99	Вариант 1 CDR1	GFTFSRFGMS
100	Вариант 2 CDR1	GFTFSKFGMS
101	Вариант 3 CDR1	GFTYSSFGMS
102	Вариант 1 CDR2	SISGSGADTLYADSLK
103	Вариант 2 CDR2	SISGSGTDTLYADSVK
104	Вариант 3 CDR2	SISGSGRDTLYADSVK
105	Вариант 4 CDR2	SISGSGSDTLYAESVK
106	Вариант 5 CDR2	SISGSGTDTLYAESVK

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
107	Вариант 6 CDR2	SISGSGRDTLYAESVK
108	Вариант 1 CDR3	GGSLSK
109	Вариант 2 CDR3	GGSLSV
110	sdAb к HSA, клон 6CE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSRFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAESVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTV SS
111	sdAb к HSA, клон 8HE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGTDTLYAESVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTV SS
112	sdAb к HSA, клон 10GE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SS

Таблица 9. Последовательности PSMA-связывающего домена.

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
113	PSMA-связывающая, wt	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYSMHV RQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDGYGYRGQGTQVTVSS
114	Вариант 1 CDR1	RFMISEYHMH
115	Вариант 2 CDR1	RFMISPYSMH
116	Вариант 3 CDR1	RFMISPYHMH
117	Вариант 1 CDR2	DINPAGTTDYAESVKG
118	Вариант 2 CDR2	TINPAKTTDYAESVKG
119	Вариант 3 CDR2	TINPAGQTDYAESVKG
120	Вариант 4 CDR2	TINPAGTTDYAEYVKG
121	Вариант 5 CDR2	DINPAKTTDYAESVKG
122	Вариант 6 CDR2	DINPAGQTDYAESVKG
123	Вариант 7 CDR2	DINPAGTTDYAEYVKG
124	Вариант 1 CDR3	DSYGY

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
125	Вариант 4 CDR1	RFMISEYSMH
126	Вариант 8 CDR2	TINPAGTTDYAESVKG
127	Вариант 2 CDR3	DGYGY
128	PSMA-связывающая, клон 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMHWV RQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDGYGYRGQGTLVTVSS
129	PSMA-связывающая, клон 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHV RQAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
130	PSMA-связывающая, клон 3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHV RQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
131	PSMA-связывающая, клон 4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMHWV RQAPGKGLEWVSTINPAKTTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
132	PSMA-связывающая, клон 5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISPYSMHWV RQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDGYGYRGQGTLVTVSS
133	PSMA-связывающая, клон 6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMHWV RQAPGKGLEWVSTINPAGQTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDGYGYRGQGTLVTVSS
134	PSMA-связывающая, клон 7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMHWV RQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAEYVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDGYGYRGQGTLVTVS S
135	PSMA-связывающая, клон 8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHV RQAPGKGLEWVSDINPAKTTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
136	PSMA-связывающая, клон 9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISPYHMHV RQAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS
137	PSMA-связывающая, клон 10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHV RQAPGKGLEWVSDINPAGQTDYAESVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLVTVSS

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Описание</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
138	PSMA-связывающая, клон 11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYHMHWW RQAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAEYVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSS
139	PSMA-связывающая, клон 12	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWW RQAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSS
140	PSMA-связывающая, клон 13	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWW RQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSS

Таблица 10. Последовательности PSMA-нацеленного триспецифического белка.

SEQ ID NO:	С-номер	Конструкция	Последовательность
141	C00324	PSMA T _H TAC CD3, высокая афф.	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYSMHWVR QAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDGYGYRGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
142	C00339	PSMA T _H TAC CD3, средняя афф.	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYSMHWVR QAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDGYGYRGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSGYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSYTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFNAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYANRWVFGGG TKLTVLHHHHHH

SEQ ID NO:	C-номер	Конструкция	Последовательность
143	C00325	PSMA TriTAC CD3, низкая афф.	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYSMHWVR QAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANKN TLYLQMNSLKPEDTAVYYCDGYGYRGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNANKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFEFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YETYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSLISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFGAPGTPARFSGS LLGGKAAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLHHHHHH
144	C00236	PSMA TriTAC в качестве инструмента	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYSMHWVR QAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANKN TLYLQMNSLKPEDTAVYYCDGYGYRGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNANKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQ TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
145	C00362	PSMA p8 TriTAC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFMISEYSMHWVR QAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCDGYGYRGQGTTLTVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNANKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
146	C00363	PSMA HDS TriTAC C363	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWR QAPGKGLEWVSDINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANKN TLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNANKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL

SEQ ID NO:	C-номер	Конструкция	Последовательность
			GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
147	C00364	PSMA HTS TriTAC C364	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASRFMISEYHMHWVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
148	C00298	PSMA BiTE	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRVITICKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSASYRYSVPSRFSGSASGTDFTLTISVQSEDFATYYCQQYDSYPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
149	C00131	EGFR TriTAC	QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH

SEQ ID NO:	C-номер	Конструкция	Последовательность
150	C00457	PSMA PH1T TriTAC	QVQLVESGGGVVQAGRSLTLSCAYSGVTNVYRMGW FRQAPGKEREFEVANINWSGNNRDYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASEKPGRLGEYDYGS QGTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLVP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHHH
151	C00404	PSMA PH1 TriTAC	QVQLVESGGGVVQAGRSLRLSCAYSGVTNVYRMGW FRQAPGKEREFEVANINWSGNNRDYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASEKPGRLGEYDYGS QGTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLVP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHHH
152	C00410	PSMA Z2 TriTAC	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHVVR QAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCDSYGYRGQGTLTVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAV YYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCASSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLVP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHHH

Таблица 11. Последовательности CDR PSMA-связывающего домена.

<u>SEQ ID No.</u>	<u>Последовательность</u>
SEQ ID No. 162	RFMISX ₁ YX ₂ MH
SEQ ID No. 163	X ₃ INPAX ₄ X ₅ TDYAE ₆ VKG
SEQ ID No. 164	DX ₇ YGY

Таблица 12. Иллюстративные каркасные последовательности.

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
165	Каркас (f1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAAS
166	Каркас (f2)	WVRQAPGKGLEWVS
167	Каркас (f3)	RFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
168	Каркас (f4)	DGYGYRGQGTLVTVSS

[00134] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены исключительно в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены будут приходить на ум специалистам в данной области без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что при применении настоящего изобретения на практике можно использовать различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего изобретения. Подразумевается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, и что способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты также охватываются ею.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ХАРПУН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.

<120> PSMA-НАЦЕЛЕННЫЕ ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

<130> 47517-708.601

<140>

<141>

<150> 62/426069

<151> 2016-11-23

<150> 62/426077

<151> 2016-11-23

<160> 168

<170> PatentIn версии 3.5

<210> 1

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 1

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

130

135

140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160

Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190

Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 2

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 2

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Glu Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Lys Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Phe Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asp Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 3

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 3

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50

55

60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser His Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Ser Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Ile Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 4

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 4

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Met Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Phe Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Leu Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Ser Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 5

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 5

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Lys Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Pro Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Val Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Glu Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225		230		235		240
Gly Gly Gly Thr	Lys Leu Thr Val Leu					
	245					
<210> 6						
<211> 249						
<212> Белок						
<213> Искусственная последовательность						
<220>						
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид						
<400> 6						
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly						
1	5		10		15	
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Tyr Asn Lys Tyr						
	20		25		30	
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val						
	35		40		45	
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp						
	50		55		60	
Glu Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr						
65		70		75		80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr						
	85		90		95	
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Pro Ile Ser Tyr Trp						
	100		105		110	
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly						
	115		120		125	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val						
	130		135		140	
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu						
145		150		155		160
Thr Cys Gly Ser Ser Lys Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn						
	165		170		175	
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly						
	180		185		190	

Thr Lys Glu Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 7

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 7

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Thr Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145						150						155						160
Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Asn			
				165					170					175				
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly			
				180					185					190				
Thr	Tyr	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu			
				195					200					205				
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp			
				210					215					220				
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe			
225					230					235					240			
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu										
				245														
<210> 8																		
<211> 249																		
<212> Белок																		
<213> Искусственная последовательность																		
<220>																		
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид																		
<400> 8																		
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
1					5					10					15			
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr			
				20					25					30				
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
				35					40					45				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp			
				50					55					60				
Ala	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr			
65					70					75					80			
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr			
				85					90					95				
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Gln	Ile	Ser	Tyr	Trp			
				100					105					110				

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Asp Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Ile Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 9

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 9

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65		70		75		80									
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
		115					120					125			
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val
	130					135					140				
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu
145					150					155					160
Thr	Cys	Gly	Glu	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr	Pro	Asn
				165					170					175	
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly
			180					185					190		
Thr	Lys	Ile	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu
		195					200					205			
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp
	210					215					220				
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe
225					230					235					240
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu							
				245											

<210> 10

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 10

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

Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr
			20					25					30		

Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Asn Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Lys Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Met Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 11

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 11

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Pro Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Val Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Glu Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

<210> 12

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 12

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr His Gly Asn Tyr Pro Asn
 165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190

Thr Lys Val Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 13

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 13

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Gly Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Tyr Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

165

170

175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190

Thr Lys Phe Asn Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ala Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 14

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 14

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Glu Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Leu Ile Ser Tyr Trp
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Ser Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Gly Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 15

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 15

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 16

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 пептид

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
 1 5 10

<210> 17

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический

пептид

<400> 17

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys

<210> 18

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
пептид

<400> 18

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 19

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
пептид

<400> 19

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 20

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
пептид

<400> 20

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 21

<211> 9

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
пептид

<400> 21

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

<210> 22

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 22

Gly Asn Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn

1

5

10

<210> 23

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 23

Gly Phe Glu Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn

1

5

10

<210> 24

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 24

Gly Phe Met Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn

1

5

10

<210> 25

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 25

Gly Phe Thr Tyr Asn Lys Tyr Ala Met Asn

1

5

10

<210> 26

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 26
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 27
Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 28
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 28
Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 29
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 29
Gly Phe Thr Phe Asn Glu Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 30
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 30
Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Pro Met Asn
1 5 10

<210> 31
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 31
Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Val Asn
1 5 10

<210> 32
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 32
Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
1 5 10

<210> 33
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 33
Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Leu Asn
1 5 10

<210> 34
<211> 18
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 34
Arg Ile Arg Ser Gly Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys

<210> 35
<211> 18
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 35

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 36

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 36

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Lys	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 37

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 37

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Glu	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 38

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 38

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Glu	Tyr	Ala	Asp	Ser
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 39

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 39

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Lys	Asp	Ser
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 40

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 40

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Glu
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 41

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 41

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ala
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 42

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 42

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Gln
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 43

<211> 18

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 43

Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Asp
1				5					10					15	

Val Lys

<210> 44

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 44

His	Ala	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ala	Tyr
1				5					10				

<210> 45

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 45

His	Thr	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ala	Tyr
1				5					10				

<210> 46

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 46
His Gly Asn Phe Asn Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 47
<211> 14
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 47
His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 48
<211> 14
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 48
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser His Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 49
<211> 14
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 49
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Pro Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 50
<211> 14
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 50
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Gln Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 51
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 51
 His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Leu Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 52
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 52
 His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Gly Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 53
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 53
 His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Thr
 1 5 10

 <210> 54
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 54
 Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 1 5 10

 <210> 55
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический

пептид

<400> 55

Gly Glu Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 56

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 56

Gly Ser Tyr Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 57

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 57

Gly Ser Ser Phe Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 58

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 58

Gly Ser Ser Lys Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 59

<211> 14

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 59

Gly Ser Ser Ser Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 60

<211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 60
 Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 1 5 10

 <210> 61
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 61
 Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Val Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 1 5 10

 <210> 62
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 62
 Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Asp Gly Asn Tyr Pro Asn
 1 5 10

 <210> 63
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 63
 Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Lys Gly Asn Tyr Pro Asn
 1 5 10

 <210> 64
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 64
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr His Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 65
<211> 14
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 65
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Val Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 66
<211> 14
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 66
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 67
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 67
Gly Ile Lys Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 68
Gly Thr Glu Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 69
<211> 7
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 69

Gly Thr Tyr Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 70

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 70

Gly Thr Ser Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 71

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 71

Gly Thr Asn Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 72

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 72

Gly Thr Lys Leu Leu Ala Pro
1 5

<210> 73

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 73

Gly Thr Lys Glu Leu Ala Pro

<210> 74

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 74

Gly Thr Lys Ile Leu Ala Pro

1

5

<210> 75

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 75

Gly Thr Lys Met Leu Ala Pro

1

5

<210> 76

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 76

Gly Thr Lys Val Leu Ala Pro

1

5

<210> 77

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 77

Gly Thr Lys Phe Asn Ala Pro

1

5

<210> 78

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 78
Gly Thr Lys Phe Gly Ala Pro
1 5

<210> 79
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 79
Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 80
Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 81
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 82
Val Leu Trp Tyr Asp Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 83
Val Leu Trp Tyr Ala Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 84
Val Leu Trp Tyr Ser Asn Ser Trp Val
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 85
Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Ile
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 86
Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Ala
1 5

<210> 87
<211> 249
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 87

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Glu Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Pro Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Asn Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Ala Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

<210> 88

<211> 249

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 88

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Glu Tyr
 20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Gly Ile Ser Tyr Trp
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Val Gly Asn Tyr Pro Asn
 165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190

Thr Glu Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 89

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 89

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 90

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 90

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ala Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Leu
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Lys Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 91

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 91

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Lys Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 92

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 92

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Thr Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 93

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 95

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 95

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 96

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
пептид

<400> 96

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 97
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 97
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 98
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 98
Gly Gly Ser Leu Ser Arg
1 5

<210> 99
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 99
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 100
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 100
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 101
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический

пептид

<400> 101

Gly Phe Thr Tyr Ser Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 102

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 102

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ala Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Leu Lys
1 5 10 15

<210> 103

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 103

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Thr Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 104

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 104

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 105

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 105

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 106

<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 106
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Thr Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 107
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 107
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 108
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 108
Gly Gly Ser Leu Ser Lys
1 5

<210> 109
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 109
Gly Gly Ser Leu Ser Val
1 5

<210> 110
<211> 115
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 110

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 111

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Thr Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 112

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 112

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 113

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

<210> 114
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 114
 Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr His Met His
 1 5 10

<210> 115
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 115
 Arg Phe Met Ile Ser Pro Tyr Ser Met His
 1 5 10

<210> 116
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 116
Arg Phe Met Ile Ser Pro Tyr His Met His
1 5 10

<210> 117
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 117
Asp Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 118
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 118
Thr Ile Asn Pro Ala Lys Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 119
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 119
Thr Ile Asn Pro Ala Gly Gln Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 120
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 120
Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Tyr Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 121
<211> 16
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 121

Asp	Ile	Asn	Pro	Ala	Lys	Thr	Thr	Asp	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly
1				5				10						15	

<210> 122

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 122

Asp	Ile	Asn	Pro	Ala	Gly	Gln	Thr	Asp	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly
1				5				10						15	

<210> 123

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 123

Asp	Ile	Asn	Pro	Ala	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Ala	Glu	Tyr	Val	Lys	Gly
1				5				10						15	

<210> 124

<211> 5

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 124

Asp	Ser	Tyr	Gly	Tyr
1			5	

<210> 125

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 125

Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr Ser Met His

1

5

10

<210> 126

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 126

Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 127

<211> 5

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 127

Asp Gly Tyr Gly Tyr
1 5

<210> 128

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 128

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Gly Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 129

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 129

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 130

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 130

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 131

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 131

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Lys Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 132

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 132

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Pro Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Gly Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 133

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 133

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Gln Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Gly Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100

105

110

<210> 134

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 134

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Arg	Phe	Met	Ile	Ser	Glu	Tyr
			20					25					30		

Ser	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Thr	Ile	Asn	Pro	Ala	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Ala	Glu	Tyr	Val	Lys
	50					55					60				

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80

Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asp
				85					90					95	

Gly	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
			100					105					110	

<210> 135

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 135

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Arg	Phe	Met	Ile	Ser	Glu	Tyr
			20					25					30		

His	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Asp	Ile	Asn	Pro	Ala	Lys	Thr	Thr	Asp	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 136

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 136

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Pro Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 137

<211> 111

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

<210> 138
 <211> 111
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 138

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Arg	Phe	Met	Ile	Ser	Glu	Tyr
			20					25					30		

His	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Asp	Ile	Asn	Pro	Ala	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Ala	Glu	Tyr	Val	Lys
	50					55					60				

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80

Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asp
				85					90					95	

Ser	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			100					105					110		

<210> 139
<211> 111
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 139

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 140
<211> 111
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 140

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 141

<211> 499

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 141

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Gly Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
130 135 140

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
145 150 155 160

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

165

170

175

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
 195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
 210 215 220

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 245 250 255

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 260 265 270

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
 290 295 300

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

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
 325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
 340 345 350

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 405 410 415

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

420

425

430

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 435 440 445

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 450 455 460

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

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His
 485 490 495

His His His

<210> 142

<211> 499

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 142

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
 85 90 95

Gly Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
130 135 140

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
145 150 155 160

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
165 170 175

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
180 185 190

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
210 215 220

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
245 250 255

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
260 265 270

Phe Asn Asn Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Gly Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
290 295 300

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
305 310 315 320

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
340 345 350

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Tyr Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
405 410 415

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Asn Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
435 440 445

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
450 455 460

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ala Asn
465 470 475 480

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His
485 490 495

His His His

<210> 143

<211> 499

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 143

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp

85

90

95

Gly Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 130 135 140

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
 145 150 155 160

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
 165 170 175

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
 195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
 210 215 220

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 245 250 255

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Glu
 260 265 270

Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Glu Thr
 290 295 300

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
 305 310 315 320

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
 325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Leu

340

345

350

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Ser Gly Ala Val Thr Ser Gly
 405 410 415

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Gly Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 435 440 445

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 450 455 460

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
 465 470 475 480

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His
 485 490 495

His His His

<210> 144

<211> 499

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 144

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
 85 90 95

Gly Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 130 135 140

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
 145 150 155 160

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
 165 170 175

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
 195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
 210 215 220

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 245 250 255

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 260 265 270

Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
 290 295 300

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
305 310 315 320

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
340 345 350

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
405 410 415

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
435 440 445

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
450 455 460

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
465 470 475 480

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His
485 490 495

His His His

<210> 145

<211> 499

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 145

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

260

265

270

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
 290 295 300

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

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
 325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
 340 345 350

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 405 410 415

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 435 440 445

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 450 455 460

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

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His
 485 490 495

His His His

<210> 146

<211> 499
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 146

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
130 135 140

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
145 150 155 160

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
165 170 175

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
180 185 190

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
210 215 220

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
245 250 255

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
260 265 270

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
290 295 300

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

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
340 345 350

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
405 410 415

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
435 440 445

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
450 455 460

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

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His
485 490 495

His His His

<210> 147

<211> 499

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 147

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
130 135 140

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
145 150 155 160

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
165 170 175

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

180

185

190

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
210 215 220

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
245 250 255

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
260 265 270

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
290 295 300

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

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
340 345 350

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
405 410 415

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

435

440

445

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 450 455 460

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

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His
 485 490 495

His His His

<210> 148

<211> 504

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

<400> 148

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

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

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

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

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

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

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

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu His His His His His His
500

<210> 149

<211> 512

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 149

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

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp

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

355

360

365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
500 505 510

<210> 150

<211> 508

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 150

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

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

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Asn Ile Asn Trp Ser Gly Asn Asn Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
325 330 335

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
340 345 350

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
355 360 365

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

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

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
405 410 415

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

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
435 440 445

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
450 455 460

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
485 490 495

Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
500 505

<210> 151

<211> 508

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 151

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Tyr Ser Gly Val Thr Val Asn Val Tyr

20

25

30

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45

Ala Asn Ile Asn Trp Ser Gly Asn Asn Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Glu Lys Pro Gly Arg Leu Gly Glu Tyr Asp Tyr Gly Ser Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys
 145 150 155 160

Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175

Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser
 180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
 195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 245 250 255

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

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn

275

280

285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
 290 295 300

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

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
 325 330 335

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 340 345 350

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
 355 360 365

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 370 375 380

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

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
 405 410 415

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

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
 435 440 445

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
 450 455 460

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
 465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
 485 490 495

Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
 500 505

<210> 152

<211> 499

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 152

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp
85 90 95

Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
130 135 140

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
145 150 155 160

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
165 170 175

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
180 185 190

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
210 215 220

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
245 250 255

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
260 265 270

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
290 295 300

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

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
340 345 350

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
405 410 415

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

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
435 440 445

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
450 455 460

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

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His
485 490 495

His His His

<210> 153
<211> 20
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> Эта последовательность может охватывать 1-10 повторяющихся единиц
"Gly Ser"

<400> 153
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser
20

<210> 154
<211> 30
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(30)
<223> Эта последовательность может охватывать 1-10 повторяющихся единиц
"Gly Gly Ser"

<400> 154
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 155
<211> 40
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(40)
<223> Эта последовательность может охватывать 1-10 повторяющихся единиц
"Gly Gly Gly Ser"

<400> 155
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 156
<211> 40
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(40)
<223> Эта последовательность может охватывать 1-10 повторяющихся единиц
"Gly Gly Ser Gly"

<400> 156
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
35 40

<210> 157
<211> 50
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(50)
<223> Эта последовательность может охватывать 1-10 повторяющихся единиц
"Gly Gly Ser Gly Gly"

<400> 157
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly
50

<210> 158
<211> 50
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1) .. (50)
<223> Эта последовательность может охватывать 1-10 повторяющихся единиц
"Gly Gly Gly Gly Ser"

<400> 158
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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 159
<211> 20
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
пептид

<400> 159
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> 160
<211> 15
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 161
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетическая 6xHis-метка

<400> 161
His His His His His His
1 5

<210> 162
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Glu, Pro, Ser, His, Thr, Asp, Gly, Lys, Gln или Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Glu, Pro, Ser, His, Thr, Asp, Gly, Lys, Gln или Tyr

<400> 162
Arg Phe Met Ile Ser Xaa Tyr Xaa Met His
1 5 10

<210> 163
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Glu, Pro, Ser, His, Thr, Asp, Gly, Lys, Gln или Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(7)

<223> Glu, Pro, Ser, His, Thr, Asp, Gly, Lys, Gln или Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Glu, Pro, Ser, His, Thr, Asp, Gly, Lys, Gln или Tyr

<400> 163

Xaa	Ile	Asn	Pro	Ala	Xaa	Xaa	Thr	Asp	Tyr	Ala	Glu	Xaa	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 164

<211> 5

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Glu, Pro, Ser, His, Thr, Asp, Gly, Lys, Gln или Tyr

<400> 164

Asp	Xaa	Tyr	Gly	Tyr
1				5

<210> 165

<211> 25

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 165

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

Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser
			20					25

<210> 166

<211> 14

<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 166
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 167
<211> 30
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 167
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 168
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 168
Asp Gly Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Нацеленный на простатический специфический мембранный антиген (PSMA) триспецифический белок, где указанный белок содержит

- (a) первый домен (A), который специфически связывается с CD3 человека;
 - (b) второй домен (B), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и
 - (c) третий домен (C), который специфически связывается с PSMA,
- причем домены соединены в порядке $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$, $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$, $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2.

2. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где первый домен содержит переменную легкую цепь и переменную тяжелую цепь, каждая из которых способна к специфическому связыванию с CD3 человека.

3. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88.

4. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где первый домен является гуманизированным или представляет собой домен человека.

5. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где первый домен характеризуется K_D связывания с CD3 на поверхности экспрессирующих CD3 клеток 150 нМ или менее.

6. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где второй домен связывает сывороточный альбумин человека.

7. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где второй домен содержит scFv, переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL), пептид, лиганд или малую молекулу.

8. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где второй домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 89-112.

9. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где третий домен содержит scFv, VH-домен, VL-домен, домен отличного от Ig типа, лиганд, ноттин или низкомолекулярное соединение, которые специфически связываются с PSMA.

10. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где третий домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113-140.

11. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где каждый из линкеров L1 и L2 независимо выбран из (GS)_n (SEQ ID NO: 153), (GGS)_n (SEQ ID NO: 154), (GGGS)_n (SEQ ID NO: 155), (GGSG)_n (SEQ ID NO: 156), (GGSGG)_n (SEQ ID NO: 157) или (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 158), причем n равняется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

12. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где каждый из линкеров L1 и L2 независимо представляет собой (GGGGS)₄ (SEQ ID NO: 159) или (GGGGS)₃ (SEQ ID NO: 160).

13. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где домены соединены в порядке H₂N-(A)-(C)-(B)-COOH.

14. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где домены соединены в порядке H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH.

15. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где размер белка составляет менее чем приблизительно 80 кДа.

16. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где размер белка составляет от приблизительно 50 до приблизительно 75 кДа.

17. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где размер белка составляет менее чем приблизительно 60 кДа.

18. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где белок характеризуется периодом полувыведения по меньшей мере приблизительно 50 часов.

19. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где белок характеризуется периодом полувыведения по меньшей мере приблизительно 100 часов.

20. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где белок характеризуется повышенной степенью проникновения в ткань по сравнению с IgG к одному и тому же PSMA.

21. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 1, где белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 140-152.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) PSMA-нацеленный триспецифический белок по любому из пп. 1-21 и (ii) фармацевтически приемлемый носитель.

23. Способ лечения индивидуума, нуждающегося в лечении рака, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 22.

24. Способ по п. 23, в котором рак представляет собой рак предстательной железы или рак почки.

25. PSMA-нацеленный триспецифический белок, где указанный белок содержит
(a) первый домен (A), который специфически связывается с CD3 человека;
(b) второй домен (B), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и
(c) третий домен (C), который специфически связывается с PSMA,
причем второй домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113-140.

26. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 25, где домены соединены в порядке $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$, $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$, $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2.

27. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 25 или п. 26, где первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88.

28. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 25, п. 26 или п. 27, где второй домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 89-112.

29. PSMA-нацеленный триспецифический белок, где указанный белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 140-152.

30. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 29, где указанный белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 150-152.

31. Нацеленный на простатический специфический мембранный антиген (PSMA) триспецифический белок, где указанный белок содержит

(а) первый домен (A), который специфически связывается с CD3 человека;

(b) второй домен (B), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и

(с) третий домен (C), который специфически связывается с PSMA,

причем домены соединены в порядке $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2,

и причем третий домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113-140.

32. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где первый домен содержит переменную легкую цепь и переменную тяжелую цепь, каждая из которых способна к специфическому связыванию с CD3 человека.

33. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88.

34. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где первый домен является гуманизированным или представляет собой домен человека.

35. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где первый домен характеризуется K_D связывания с CD3 на поверхности экспрессирующих CD3 клеток 150 нМ или менее.

36. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где второй домен связывает сывороточный альбумин человека.

37. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где второй домен содержит scFv, переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL), пептид, лиганд или малую молекулу.

38. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где второй домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 89-112.

39. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где третий домен содержит scFv, VH-домен, VL-домен, домен отличного от Ig типа, лиганд, нуклеин или низкомолекулярное соединение, которые специфически связываются с PSMA.

40. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где каждый из линкеров L1 и L2 независимо выбран из $(GS)_n$ (SEQ ID NO: 153), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 154), $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 155), $(GGSG)_n$ (SEQ ID NO: 156), $(GGSGG)_n$ (SEQ ID NO: 157) или $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 158), причем n равняется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

41. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где каждый из линкеров L1 и L2 независимо представляет собой $(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 159) или $(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO: 160).

42. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где домены соединены в порядке $H_2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH$.

43. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где размер белка составляет менее чем приблизительно 80 кДа.

44. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где размер белка составляет от приблизительно 50 до приблизительно 75 кДа.

45. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где размер белка составляет менее чем приблизительно 60 кДа.

46. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где белок характеризуется периодом полувыведения по меньшей мере приблизительно 50 часов.

47. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где белок характеризуется периодом полувыведения по меньшей мере приблизительно 100 часов.

48. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где белок характеризуется повышенной степенью проникновения в ткань по сравнению с IgG к одному и тому же PSMA.

49. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 140-152.

50. PSMA-нацеленный триспецифический белок, где белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 150-152.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31 и (ii) фармацевтически приемлемый носитель.

52. PSMA-нацеленный триспецифический белок, где указанный белок содержит

- (a) первый домен (A), который специфически связывается с CD3 человека;
- (b) второй домен (B), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и
- (c) третий домен (C), который специфически связывается с PSMA,

причем домены соединены в порядке $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2,

и причем первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88.

53. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где первый домен содержит переменную легкую цепь и переменную тяжелую цепь, каждая из которых способна к специфическому связыванию с CD3 человека.

54. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88.

55. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где первый домен является гуманизированным или представляет собой домен человека.

56. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где первый домен характеризуется K_D связывания с CD3 на поверхности экспрессирующих CD3 клеток 150 нМ или менее.

57. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где второй домен связывает сывороточный альбумин человека.

58. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где второй домен содержит scFv, переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL), пептид, лиганд или малую молекулу.

59. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где второй домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 89-112.

60. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где третий домен содержит scFv, VH-домен, VL-домен, домен отличного от Ig типа, лиганд, нуклеин или низкомолекулярное соединение, которые специфически связываются с PSMA.

61. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где каждый из линкеров L1 и L2 независимо выбран из $(GS)_n$ (SEQ ID NO: 153), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 154), $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 155), $(GGSG)_n$ (SEQ ID NO: 156), $(GGSGG)_n$ (SEQ ID NO: 157) или $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 158), причем n равняется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

62. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где каждый из линкеров L1 и L2 независимо представляет собой (GGGGS)₄ (SEQ ID NO: 159) или (GGGGS)₃ (SEQ ID NO: 160).

63. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 31, где домены соединены в порядке H₂N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH.

64. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где размер белка составляет менее чем приблизительно 80 кДа.

65. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где размер белка составляет от приблизительно 50 до приблизительно 75 кДа.

66. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где размер белка составляет менее чем приблизительно 60 кДа.

67. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где белок характеризуется периодом полувыведения по меньшей мере приблизительно 50 часов.

68. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где белок характеризуется периодом полувыведения по меньшей мере приблизительно 100 часов.

69. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где белок характеризуется повышенной степенью проникновения в ткань по сравнению с IgG к одному и тому же PSMA.

70. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 140-152.

71. PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52, где белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 150-152.

72. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) PSMA-нацеленный триспецифический белок по п. 52 и (ii) фармацевтически приемлемый носитель.

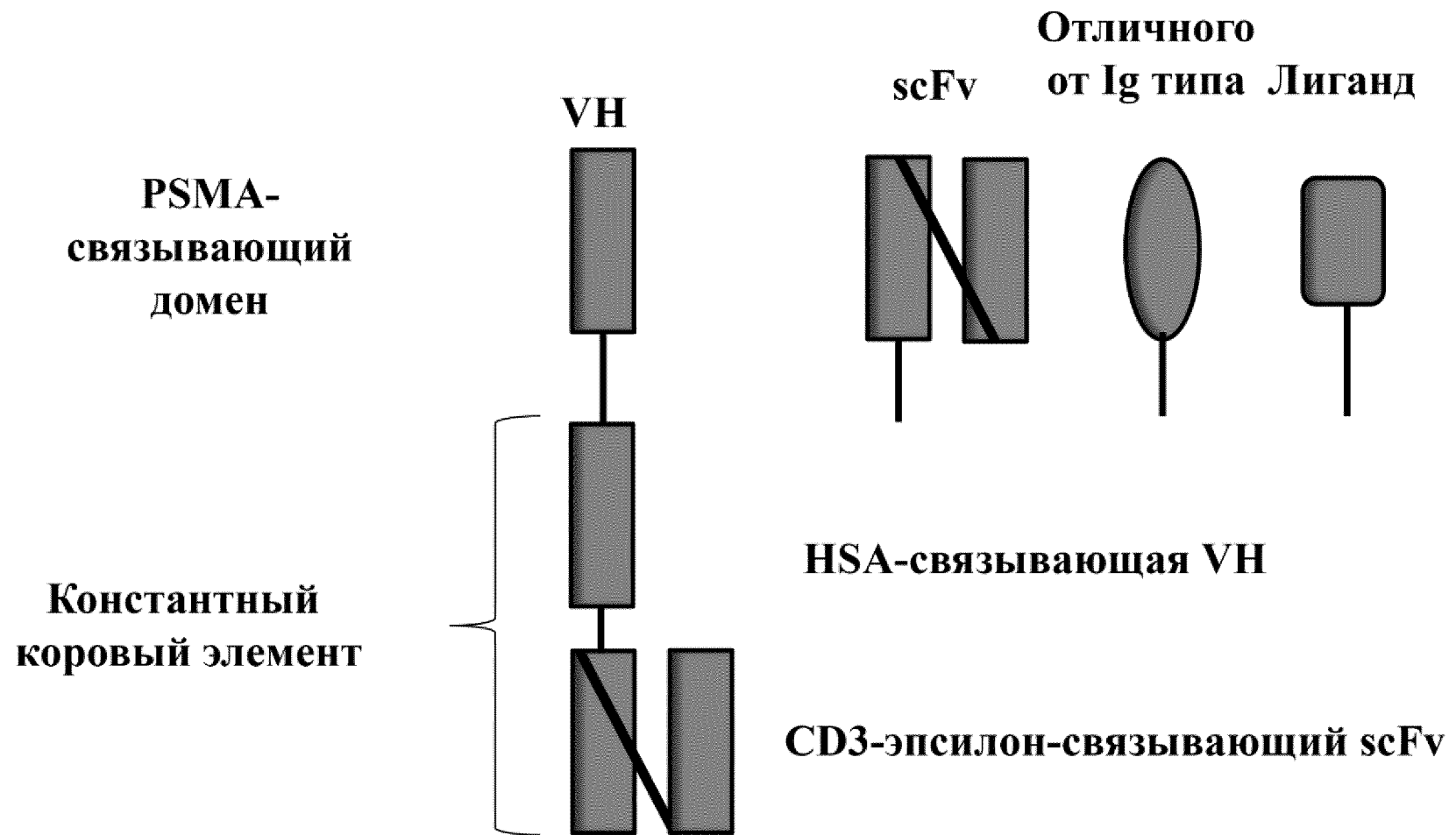
73. Способ лечения рака предстательной железы, причем способ включает введение эффективного количества PSMA-нацеленного триспецифического белка, причем указанный белок содержит

- (a) первый домен (A), который специфически связывается с CD3 человека;
- (b) второй домен (B), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и
- (c) третий домен (C), который специфически связывается с PSMA, причем домены соединены в порядке $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2, и причем третий домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113-140.

74. Способ лечения рака предстательной железы, причем способ включает введение эффективного количества PSMA-нацеленного триспецифического белка, причем указанный белок содержит

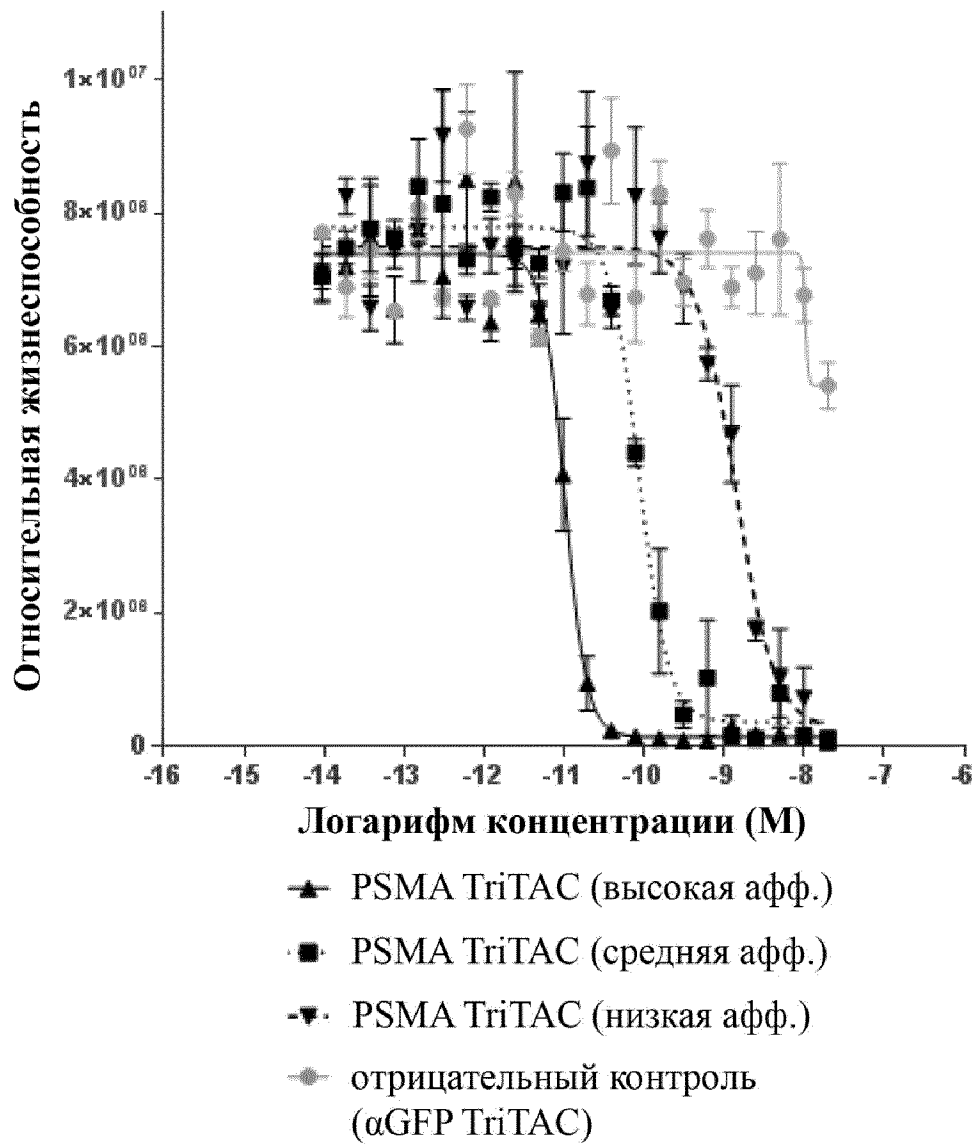
- (a) первый домен (A), который специфически связывается с CD3 человека;
- (b) второй домен (B), который представляет собой домен, обеспечивающий увеличение времени полужизни; и
- (c) третий домен (C), который специфически связывается с PSMA, причем домены соединены в порядке $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ или посредством линкеров L1 и L2, и причем первый домен содержит одну или более последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-88.

Фиг. 1



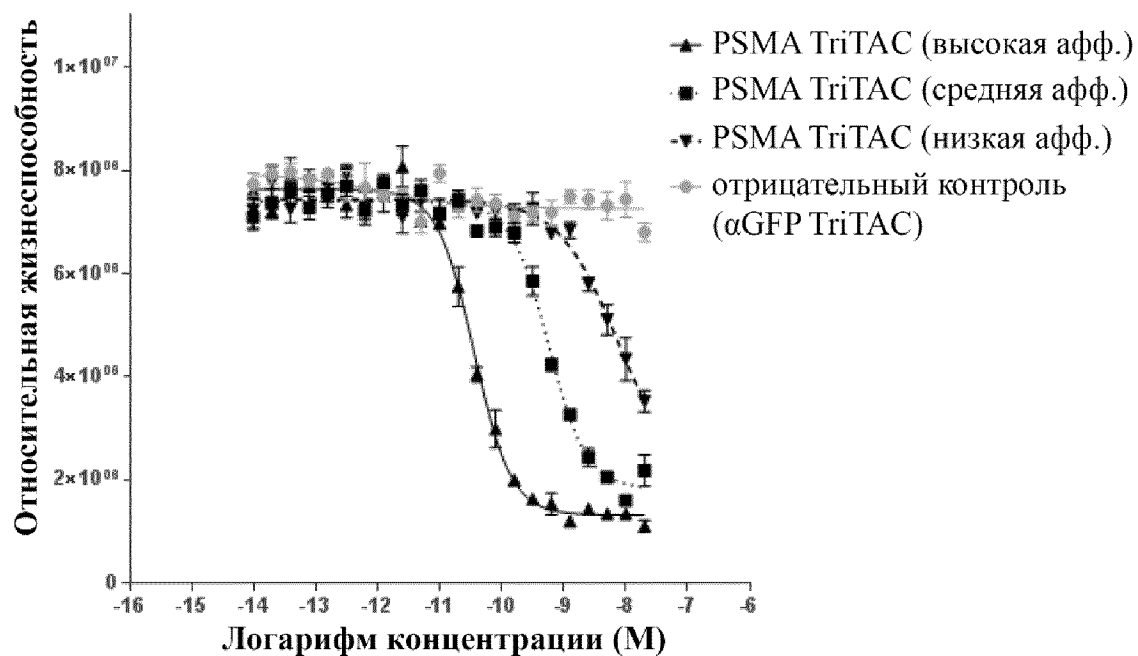
Фиг. 2А

Активность TriTAC в модели
рака предстательной железы LNCaP



Фиг. 2В

Активность TriTAC в модели
рака предстательной железы 22Rv1

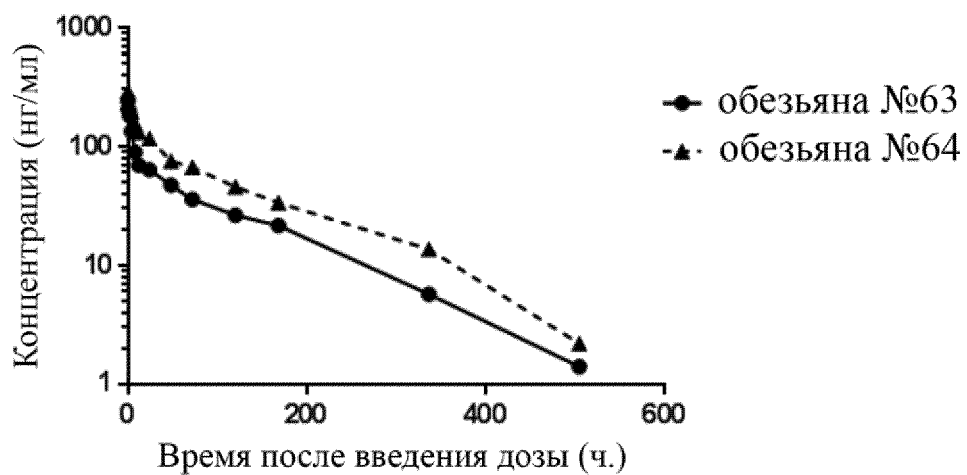


Фиг. 2С

EC50 [пМ]	<u>LNCaP</u>	22Rv1
TriTAC CD3, высокая афф. - C324	10	35
TriTAC CD3, средняя афф. - C339	87	561
TriTAC CD3, низкая афф. - C325	1,389	7,460

Фиг. 3

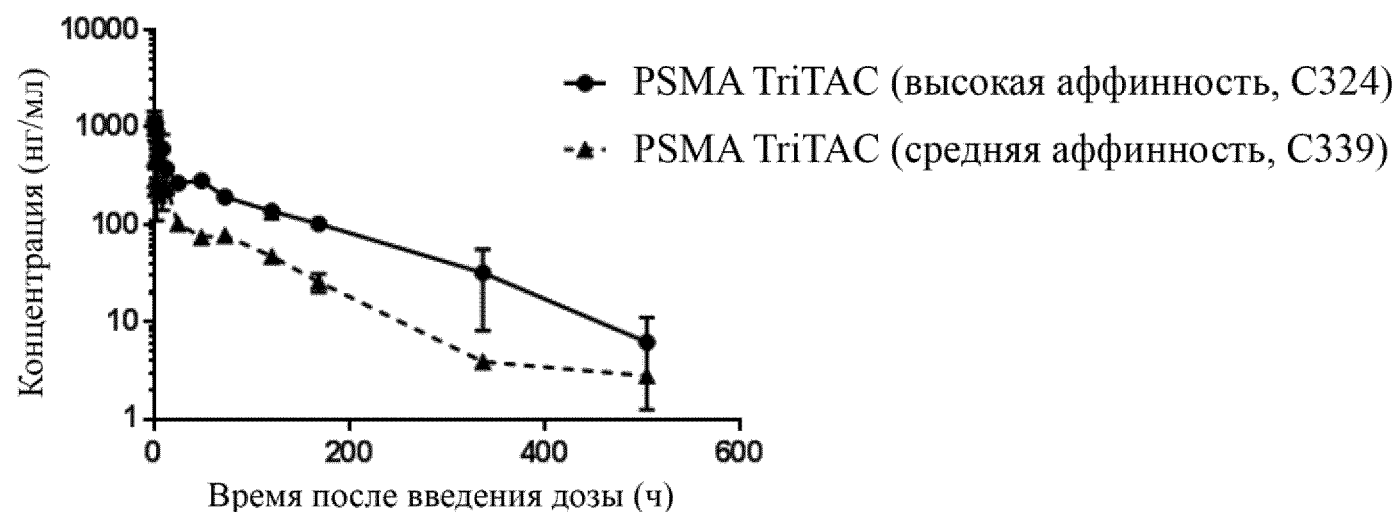
**Уровни PSMA-нацеленной TriTAC C236
в сыворотке крови яванских макаков (доза 0,1 мг/кг)**



Уровень дозы	ID животного	Число точек для λ_z	$t_{1/2}$ в конечной фазе (ч)	C_{max} (нг/мл)	CO (нг/мл)	AUC, 0-последн. (ч×нг/мл)	AUC, 0-inf (ч×нг/мл)	AUC, % экстраполированной (%)	Клиренс (мл/ч/кг)	Vss (л/кг)
0,1 мг/кг	63	6	91,6	245	253	10100	10300	1,8	9,68	1,15
	64	6	93,7	287	298	17500	17800	1,7	5,61	0,71
	Среднее	6	92,6	266	276	13800	14100	1,8	7,64	0,93

Фиг. 4

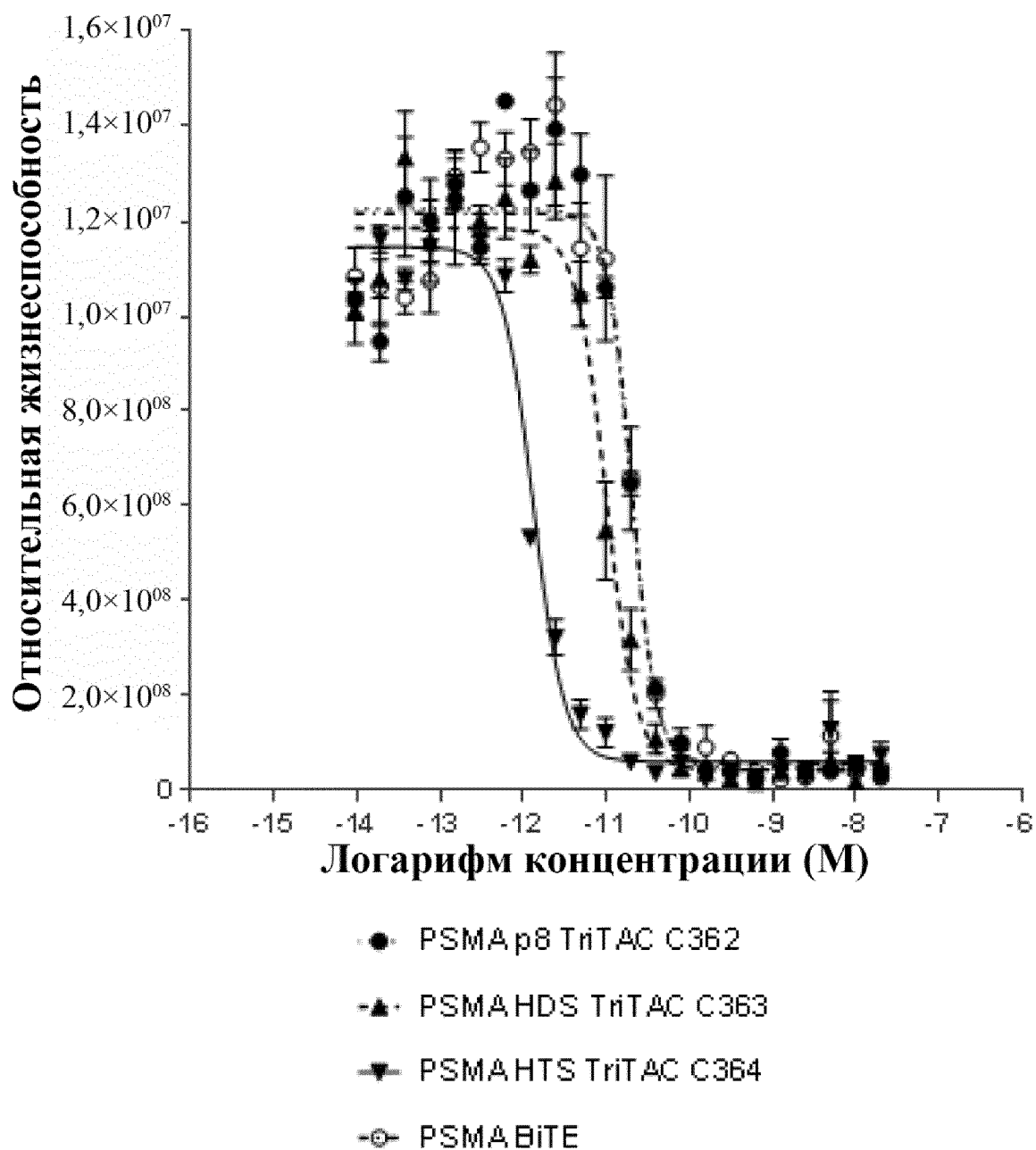
Уровни PSMA-нацеленных TriTAC в сыворотке
крови яванских макаков (доза 0,1 мг/кг)



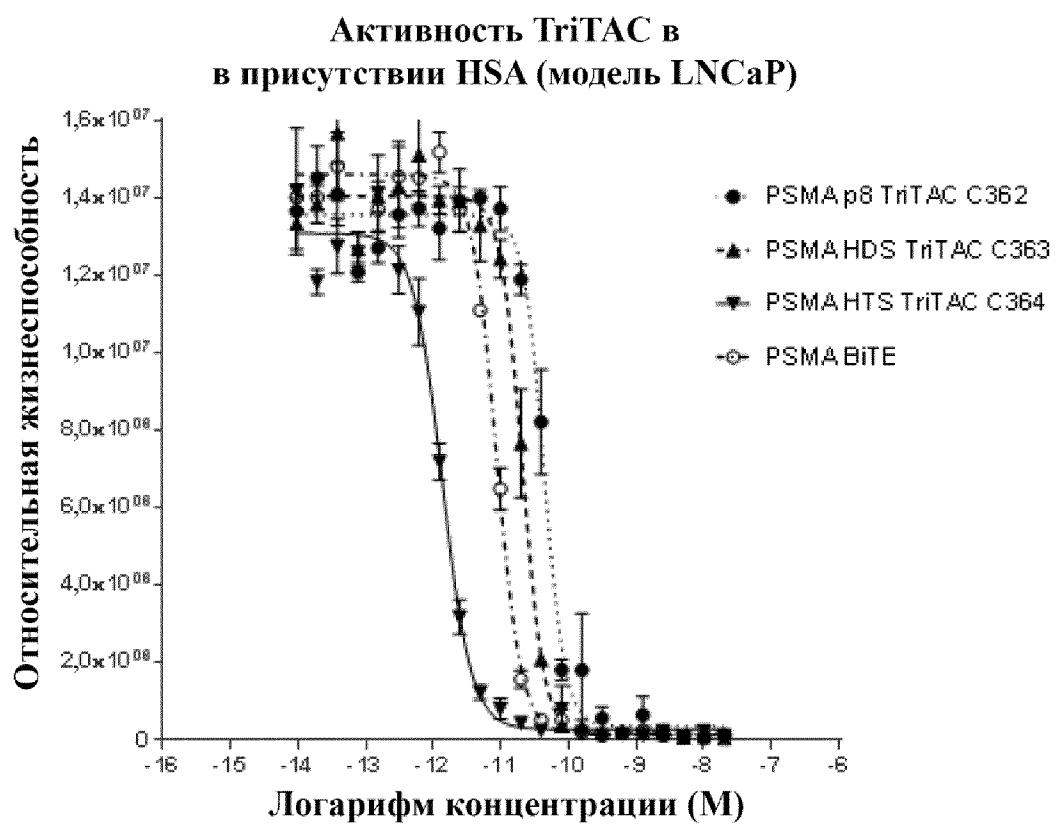
Уровень дозы	ID животного	№ точек для λ_z	$t_{1/2}$ в конечной фазе (ч.)	С _{max} (нг/мл)	С ₀ (нг/мл)	AUC, 0-последн. (ч×нг/мл)	AUC, 0-inf (ч×нг/мл)	% экстраполированной	Клиренс (мл/ч/кг)	V _{ss} (л/кг)
C324 0,1 мг/кг	2389M	5	70,3	1360	1390	47800	48100	0,568	2,08	0,192
	71F	5	101	918	941	56100	57500	2,46	1,74	0,244
	Среднее	5	85,8	1140	1170	51900	52800	1,52	1,91	0,218
C339 0,1 мг/кг	2390M	6	85,3	497	533	17800	18100	1,79	5,53	0,530
	70F	6	86,5	456	523	15600	16000	2,32	6,25	0,621
	Среднее	6	85,9	477	528	16700	17000	2,05	5,89	0,575

Фиг. 5А

**Активность TriTAC в
модели LNCaP**



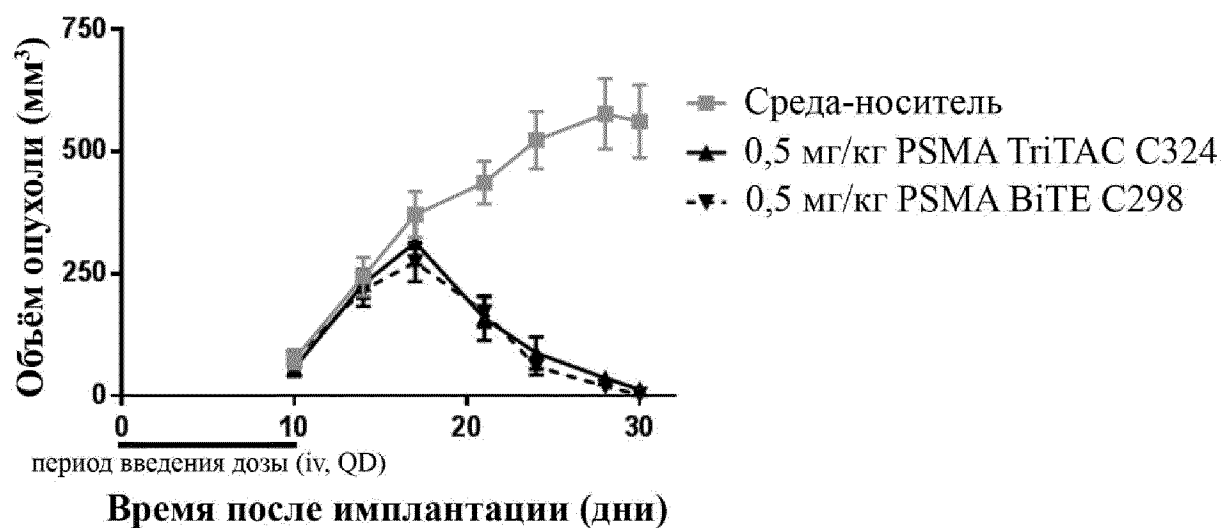
Фиг. 5В



Фиг. 5С

EC50 [пМ]	LNCaP	LNCaP с HSA	сдвиг HSA
PSMA p8 TriTAC C362	20	43	2x
PSMA HDS TriTAC C363	10	21	2x
PSMA HTS TriTAC C364	1,3	1,3	1x
PSMA BITE	20	9	0,5x

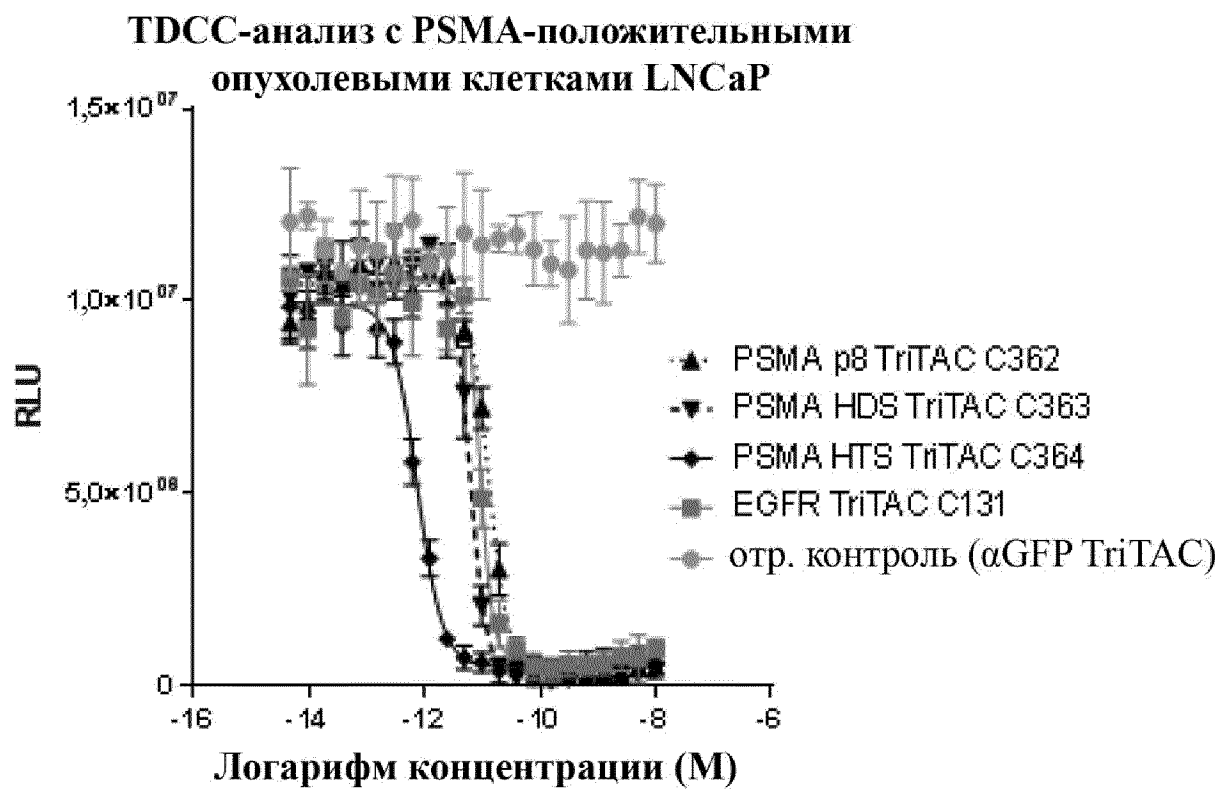
Фиг. 6



- Исследование с ксенотрансплантатами опухоли предстательной железы человека 22Rv1 у мышей NOD/SCID/гамма, которым инокулировали покоящиеся первичные Т-клетки человека, смешанные с опухолевыми клетками в соотношении 1:1

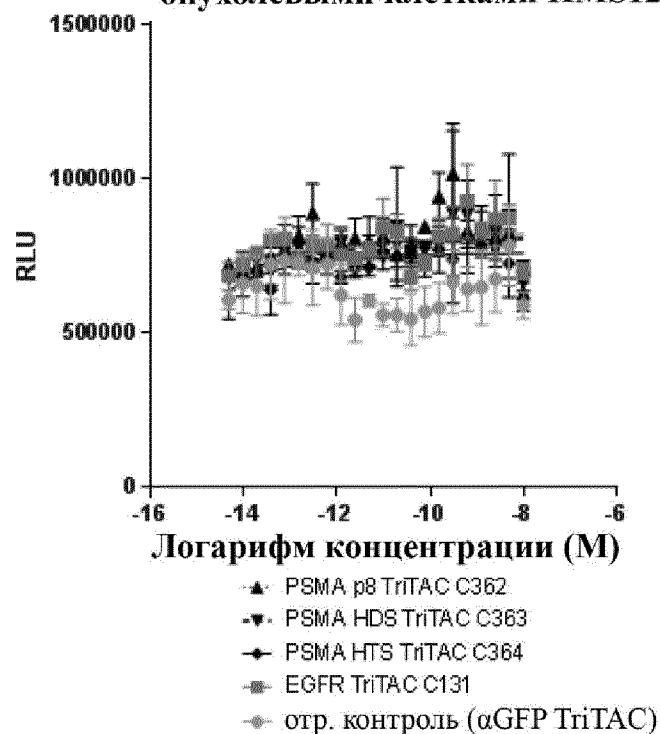
Фиг. 7А

Клеточная линия	Экспрессия EGFR	Экспрессия PSMA
LNCaP	Да	Да
KMS12BM	Нет	Нет
OVCAR8	Да	Нет

Фиг. 7В

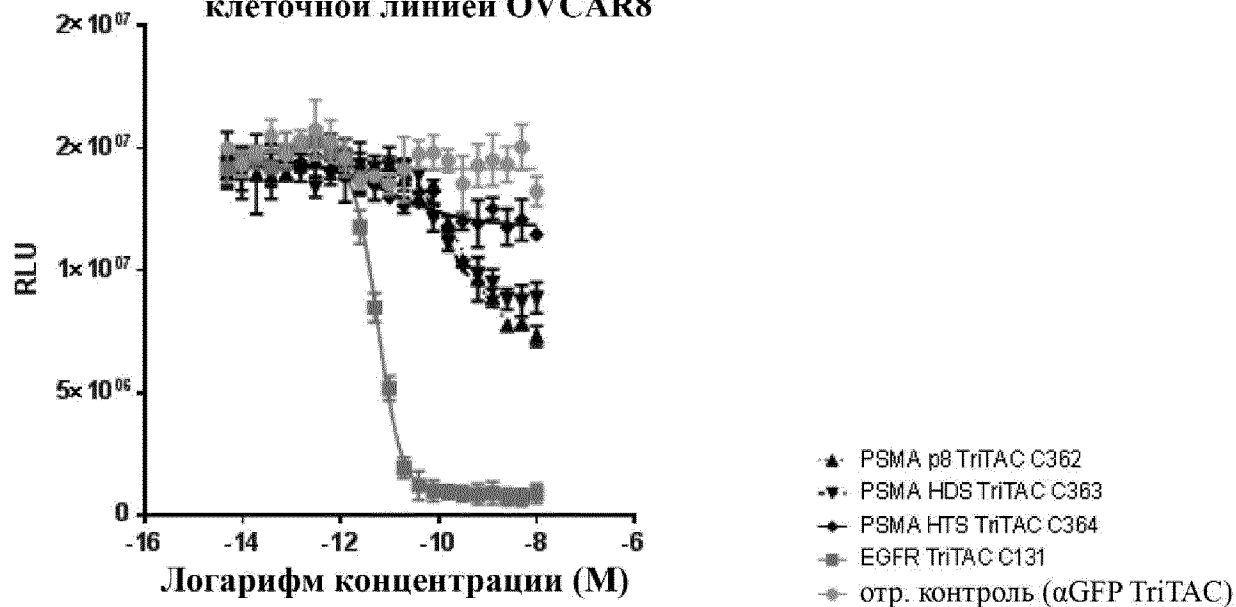
Фиг. 7С

**TDCC-анализ с PSMA-отрицательными
опухолевыми клетками KMS12BM**

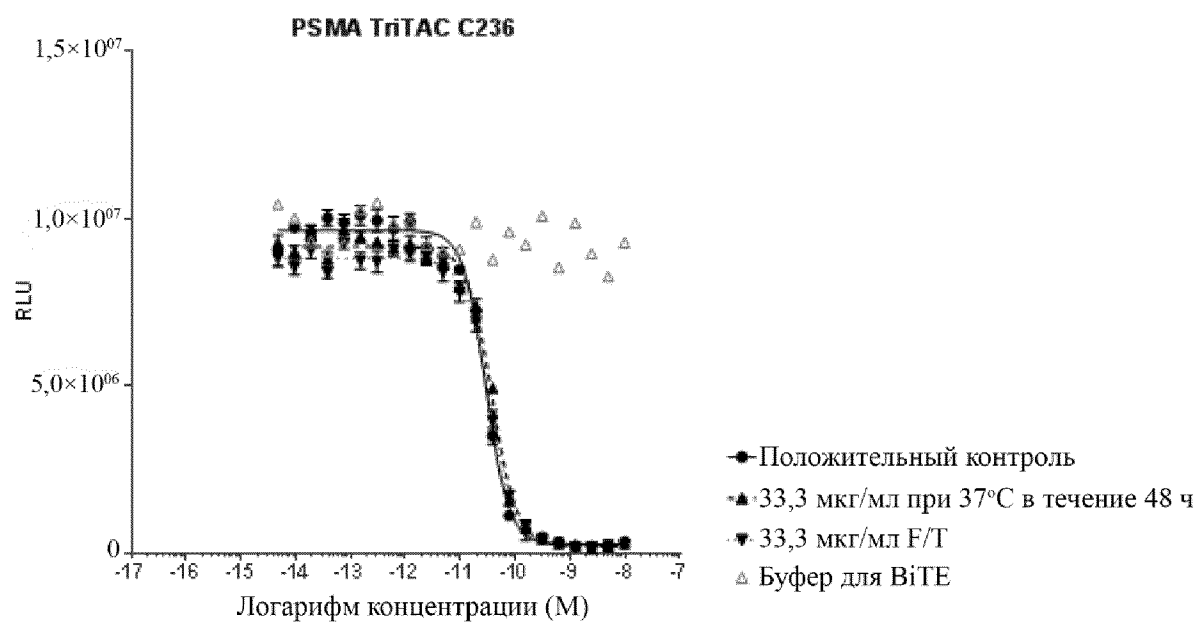


Фиг. 7D

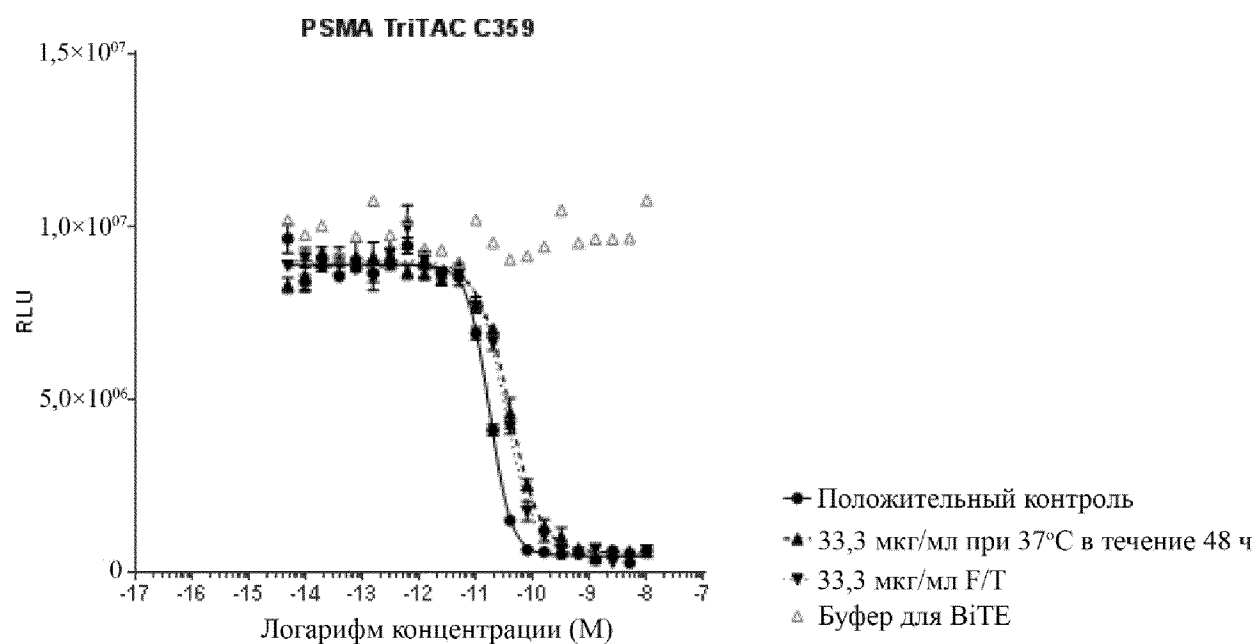
**TDCC-анализ с PSMA-отрицательной
клеточной линией OVCAR8**



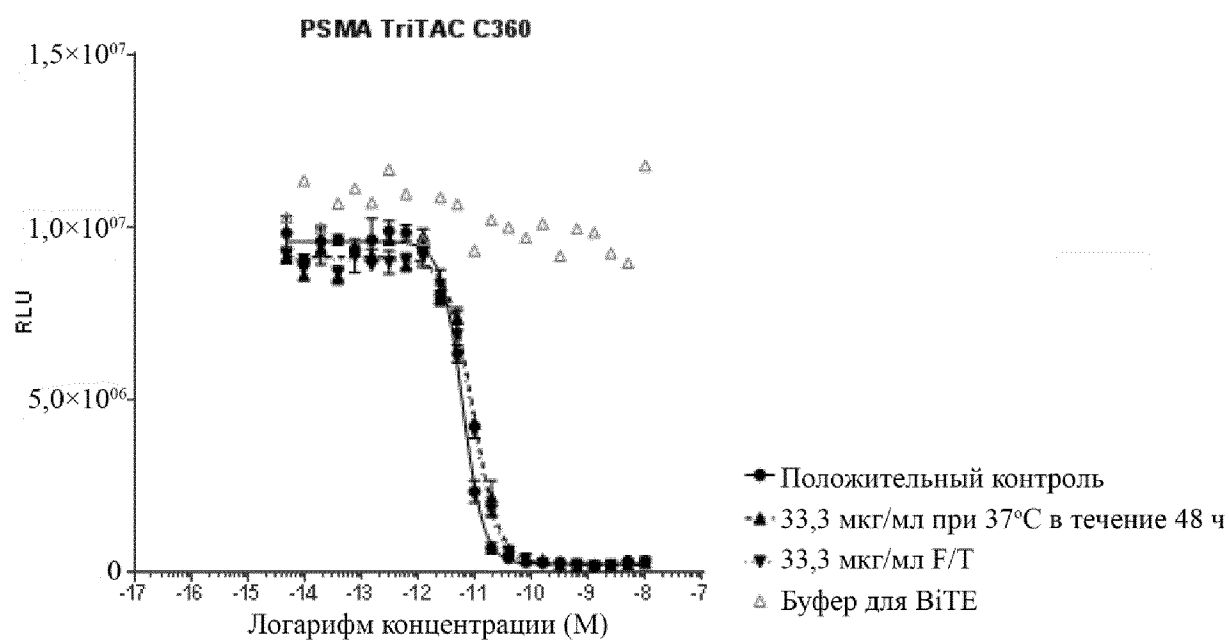
Фиг. 8А



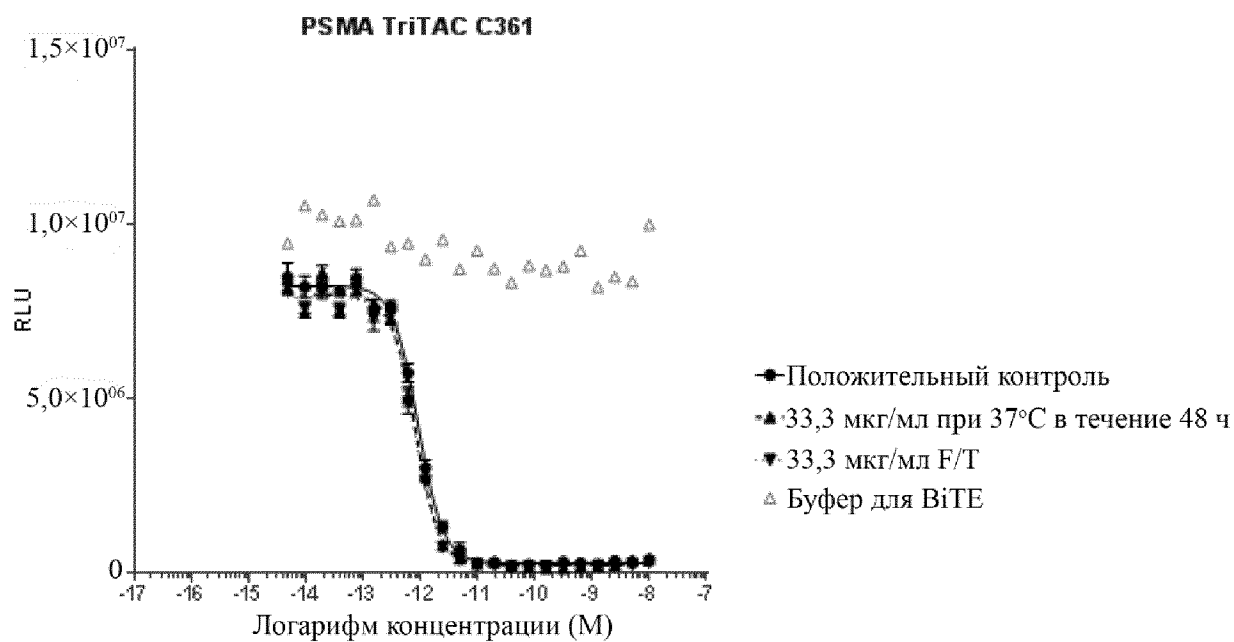
Фиг. 8В



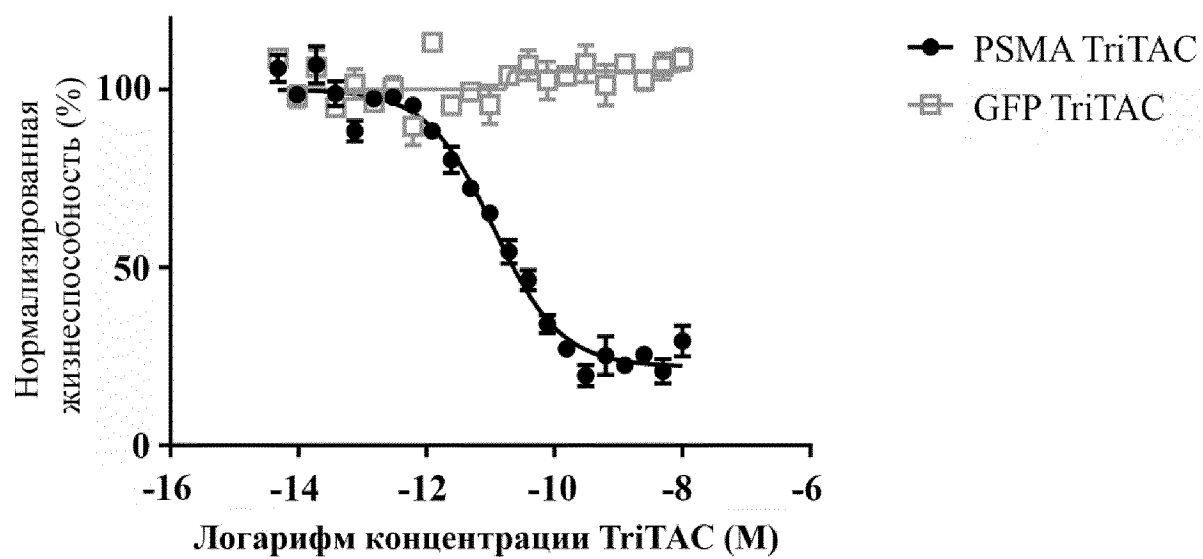
Фиг. 8С



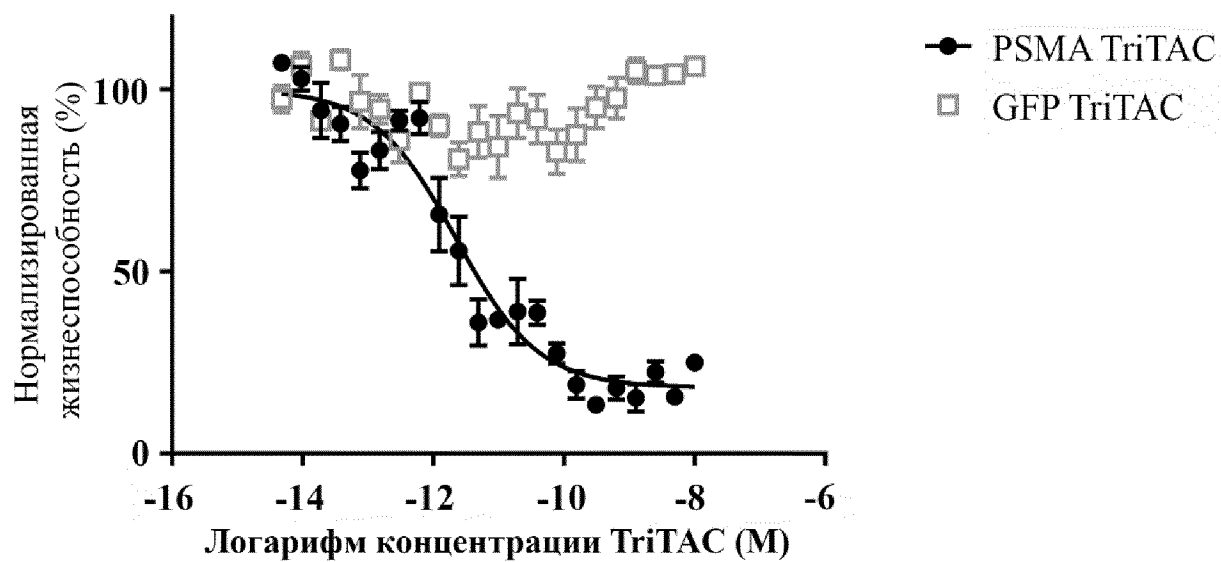
Фиг. 8D



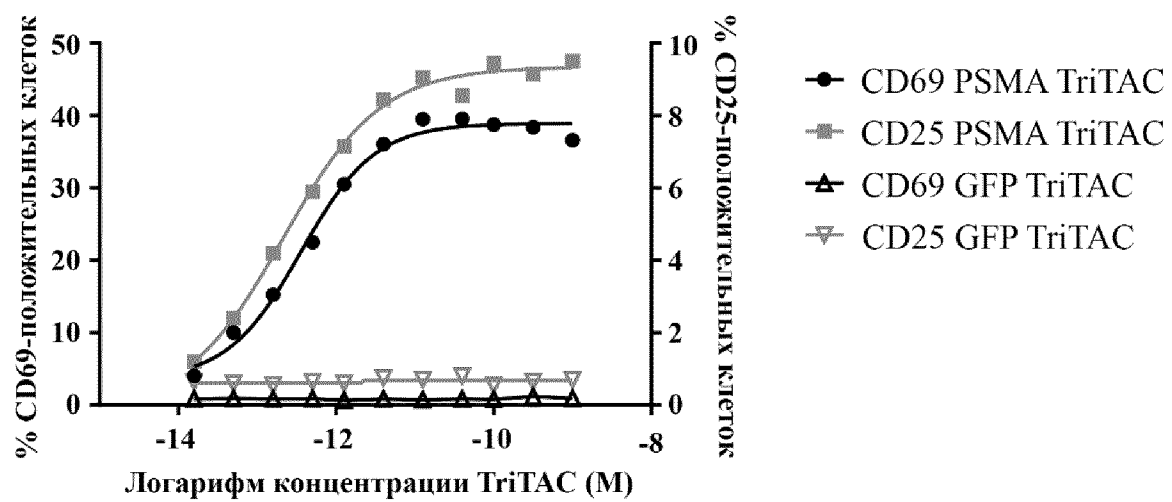
Фиг. 9А



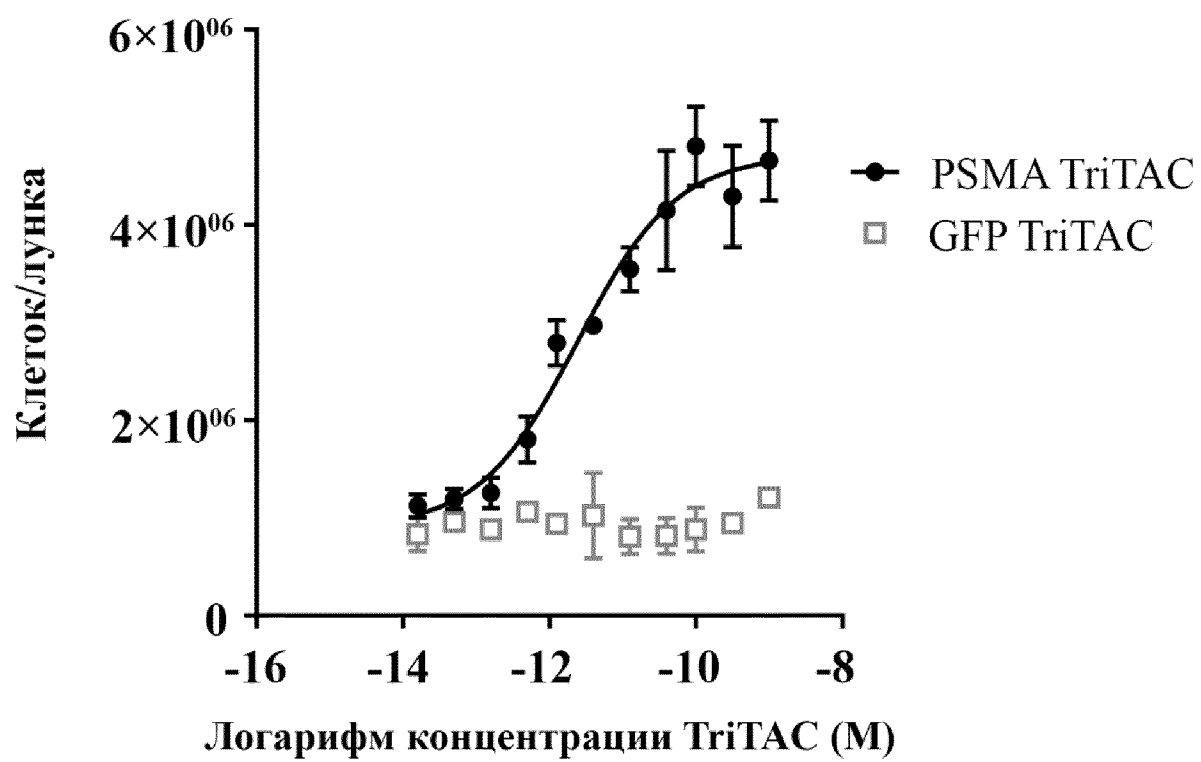
Фиг. 9В



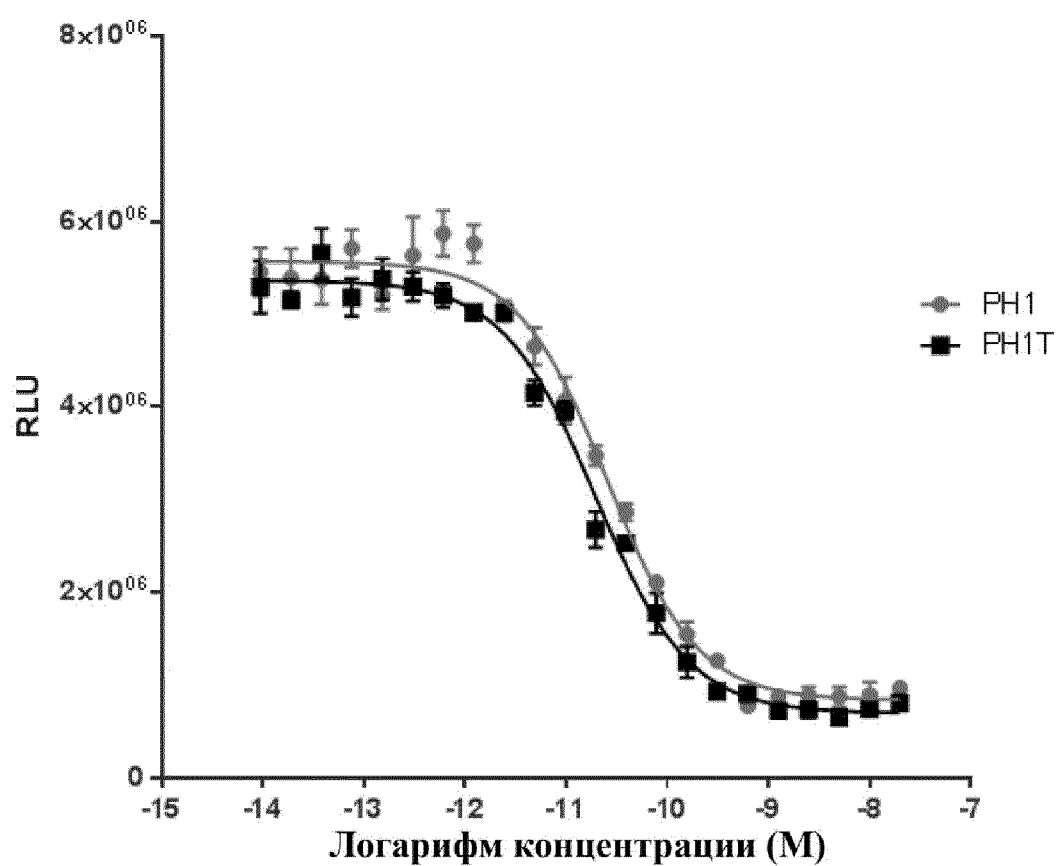
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12А



Фиг. 12В

