(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290420 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.27

(22) Дата подачи заявки
2020.07.24

(51) Int. Cl. ***C07K 14/55*** (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

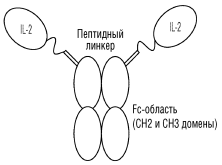
(31) **62/879,137; 62/983,061**
(32) **2019.07.26; 2020.02.28**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/043416**
(87) **WO 2021/021606 2021.02.04**

(71) Заявитель:
ВИСТЕРРА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Карлсон Скотт Мур, Бэбкок Грегори, Шрайвер Закари, Рамакришнан Боопати (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты средства на основе IL-2, которые включают варианты IL-2, а также способы, композиции и их применение. Средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения и/или предупреждения различных нарушений и состояний.



APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN 30
YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLE 60
EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI 90
VVVELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR 120
WITFSQSIISTLTGS 135

C125S: улучшает стабильность (присутствует во всех последовательностях)
Q94/Q126: уменьшает агрегацию
H16, D84, S87, N88, I92: сайты подвергнуты мутации для изменения аффинности к CD122/CD132
K35, R38, F42: сайты подвергнуты мутации для изменения аффинности к CD25

202290420 A1

202290420 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572714EA/042

СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США 62/879,137, поданной 26 июля 2019 года, и предварительной заявке на патент США 62/983,061, поданной 28 февраля 2020 года. Содержание вышеуказанных заявок настоящим включено посредством отсылок во всей полноте.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит Список последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и настоящим полностью включен посредством отсылки. Указанная копия ASCII, созданная 20 июля 2020 года, называется P2029-7028WO_SL.txt и имеет размер 1,728,528 байтов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Интерлейкин-2 (IL-2) представляет собой цитокин, который регулирует деятельность иммунной системы. Продуцируется лейкоцитами, такими как Т-клетки, естественные киллерные (NK) клетки, дендритные клетки и макрофаги, в ответ на антигенную или митогенную стимуляцию. IL-2 важен для пролиферации Т-клеток, стимуляции В-клеток и другой активности, связанной с иммунитетом и толерантностью. Он является частью адаптивного иммунного ответа организма и позволяет различать чужие и собственные антигены. IL-2 опосредует свое действие путем связывания с рецепторами IL-2, которые, в свою очередь, активируют нижестоящие сигнальные события.

Человеческий IL-2 является одобренным FDA средством для лечения таких заболеваний, как метастатическая карцинома почки и меланома. Применение IL-2 у подходящих пациентов иногда ограничено тяжелым токсическим действием, связанным с терапией IL-2, при этом такую терапию фактически может получать лишь малая часть подходящих пациентов. Токсическое действие, связанное с терапией IL-2, может включать тяжелую лихорадку, тошноту, рвоту, пропотевание сосудов и серьезную гипотензию. Однако, несмотря на такие токсические явления, IL-2 обычно эффективен в случае применения по одобренным показаниям.

У пациентов с различными заболеваниями и состояниями, поддающихся лечению с применением IL-2, сохраняется неудовлетворенная потребность в новых средствах на основе IL-2, которые демонстрируют характеристики, достаточные для разработки безопасных и эффективных терапевтических средств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предоставляет, по меньшей мере частично, средства на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 и конъюгаты IL-2), которые включают одну или больше аминокислотных изменений (например, замен) в IL-2, и которые включают одно или больше структурных или функциональных свойств,

раскрытых в настоящем документе. В варианте осуществления также предложены молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие средства на основе IL-2, векторы экспрессии, клетки-хозяева, композиции (например, фармацевтические композиции), наборы, контейнеры и способы получения средств на основе IL-2. Средства на основе IL-2, раскрытые в настоящем документе, могут применяться (отдельно или в комбинации с другими средствами или терапевтическими процедурами) для лечения, предупреждения и/или диагностики нарушений, таких как нарушения и состояния, раскрытые в настоящем документе.

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на открытии, согласно которому комбинация мутаций в IL-2, которые стабилизируют белок, снижают его аффинность к CD122 (например, гетеродимеру CD122/CD132) и/или снижают или оказывают не больше чем минимальное воздействие на его аффинность к CD25, может применяться для селективного повышения активности регуляторных Т-клеток (Treg) по пути IL-2, и поэтому позволяет достигать выгодные терапевтические эффекты при лечении нарушений и состояний, таких как аутоиммунные заболевания. Средства на основе IL-2, включающие такие мутации, подходят для лечения состояний, возникающих вследствие патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в некоторых аспектах настоящего изобретения предложено средство на основе IL-2, например, средство на основе IL-2, обладающее одним или больше (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всеми) следующими свойствами a)-x):

a) Экспрессируется на более высоком или повышенном уровне in vitro и/или in vivo, например, повышенном на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или повышенном приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно анализу концентрации белка;

b) Агрегирует на более низком или сниженном уровне in vitro и/или in vivo, например, сниженном на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%,

приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или сниженном приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии;

c) Обладает повышенной или увеличенной стабильностью in vitro и/или in vivo, например, увеличенной на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или увеличенной приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено при экспрессии методом дрожжевого поверхностного дисплея, экспрессии в клетках млекопитающих, с помощью хроматографии, кругового дихроизма или подобного спектроскопического метода и/или анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии);

d) Имеет улучшенный или увеличенный полупериод существования in vitro и/или in vivo, например, увеличенный на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%,

приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или больше чем приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью ИФА, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии;

e) Имеет более низкую, сниженную или уменьшенную скорость или уровень обмена и/или клиренса in vivo, например, уменьшенный на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или уменьшенный приблизительно 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью ИФА, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии;

f) Обладает уменьшенной или сниженной, или по существу не измененной аффинностью связывания с CD25 (например, с CD25 человека), например, сниженной на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%,

приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше (например. от приблизительно 1% до приблизительно 20%, от приблизительно 2% до приблизительно 15% или от приблизительно 5% до приблизительно 10%), или снижена или повышена не больше чем на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45% или приблизительно 50%, или снижена приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, или снижена или повышена не больше чем приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза или приблизительно в 5 раз, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, интерферометрии биослоя (например, связывания Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore);

g) Связывается с CD25 (например, с CD25 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 5-500 пМ, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 пМ или, например, от приблизительно 10 пМ до приблизительно 490 пМ, от приблизительно 20 пМ до приблизительно 480 пМ, от приблизительно 30 пМ до приблизительно 470 пМ, от приблизительно 40 пМ до приблизительно 460 пМ, от приблизительно 50 пМ до приблизительно 450 пМ, от приблизительно 60 пМ до приблизительно 440 пМ, от приблизительно 70 пМ до приблизительно 430 пМ, от приблизительно 80 пМ до приблизительно 420 пМ, от приблизительно 90 пМ до приблизительно 410 пМ, от приблизительно 100 пМ до приблизительно 400 пМ, от

приблизительно 110 пМ до приблизительно 390 пМ, от приблизительно 120 пМ до приблизительно 380 пМ, от приблизительно 130 пМ до приблизительно 370 пМ, от приблизительно 140 пМ до приблизительно 360 пМ, от приблизительно 150 пМ до приблизительно 350 пМ, от приблизительно 160 пМ до приблизительно 340 пМ, от приблизительно 170 пМ до приблизительно 330 пМ, от приблизительно 180 пМ до приблизительно 320 пМ, от приблизительно 190 пМ до приблизительно 310 пМ, от приблизительно 200 пМ до приблизительно 300 пМ, от приблизительно 210 пМ до приблизительно 290 пМ, от приблизительно 220 пМ до приблизительно 280 пМ, от приблизительно 230 пМ до приблизительно 270 пМ, от приблизительно 240 пМ до приблизительно 260 пМ или, например, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 450 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 400 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 350 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 300 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 250 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 200 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 150 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 100 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 50 пМ, или, например, от приблизительно 10 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 20 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 50 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 100 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 150 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 200 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 250 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 300 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 350 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 400 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 450 пМ до приблизительно 500 пМ или, например, больше чем приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 пМ, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея;

h) Связывается с CD25 (например, с CD25 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,1-10 нМ, например, приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4,

приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, или приблизительно 10 нМ или, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 нМ или от приблизительно 0,1 до приблизительно 6 нМ, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 4 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 нМ или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 нМ, или, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10 нМ, приблизительно 2 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 4,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 9 до приблизительно 10 нМ или от приблизительно 9,5 до приблизительно 10 нМ, или например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 9,5 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 8,5 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 7,5 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 6,5 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 6 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 5,5 нМ или от приблизительно 4,5 до приблизительно 5 нМ, или например, больше чем приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9 или приблизительно 10 нМ, например, как определено с помощью интерферометрии биослоя (например, связывания Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore);

i) Обладает уменьшенной или сниженной аффинностью связывания с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека), например, сниженной на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%,

приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше (например, от приблизительно 1% до приблизительно 50%, от приблизительно 2% до приблизительно 40%, от приблизительно 3% до приблизительно 30%, от приблизительно 4% до приблизительно 20% или приблизительно 5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 40%, от приблизительно 1% до приблизительно 30%, от приблизительно 1% до приблизительно 20%, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, от приблизительно 40% до приблизительно 50%, от приблизительно 30% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 20% до приблизительно 30%, от приблизительно 30% до приблизительно 40%, от приблизительно 10% до приблизительно 30% или от 20% до приблизительно 40%), или сниженной приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше (например, от приблизительно 0,5 раза до приблизительно 5 раз, от приблизительно 1 раза до приблизительно 4 раз или от приблизительно 2 раз до приблизительно 3 раз), например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, интерферометрии биослоя (например, связывания Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore);

j) Связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,2-20 нМ, например, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4. приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18 или приблизительно 20 нМ, или, например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 19 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 18 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 17 нМ или от приблизительно 0,2 до приблизительно 16 нМ, например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 15 нМ, от

приблизительно 0,1 до приблизительно 4 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 нМ или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 нМ, или например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 4,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 9 до приблизительно 10 нМ или от приблизительно 9,5 до приблизительно 10 нМ, или, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 9,5 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 8,5 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 7,5 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 6,5 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 6 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 5,5 нМ или от приблизительно 4,5 до приблизительно 5 нМ, или, например, больше чем приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4. приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18 или приблизительно 20 нМ, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея.

k) Связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,2-300 нМ, например, приблизительно 0,2 нМ, приблизительно 0,5 нМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 2 нМ, приблизительно 5 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 15 нМ, приблизительно 20 нМ, приблизительно 25 нМ, приблизительно 30 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 50 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 70 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 90 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 110 нМ, приблизительно 120 нМ, приблизительно 130 нМ, приблизительно 140 нМ, приблизительно 150 нМ,

приблизительно 160 нМ, приблизительно 170 нМ, приблизительно 180 нМ, приблизительно 190 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 210 нМ, приблизительно 220 нМ, приблизительно 230 нМ, приблизительно 240 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 260 нМ, приблизительно 270 нМ, приблизительно 280 нМ, приблизительно 290 нМ или приблизительно 300 нМ, или например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 280 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 260 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 240 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 220 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 200 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 180 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 160 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 140 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 120 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 100 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 80 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 60 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 40 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 20 нМ или, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 10 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 20 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 40 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 60 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 80 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 100 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 120 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 140 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 160 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 180 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 200 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 220 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 240 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 260 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 280 до приблизительно 300 нМ, или, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 280 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 260 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 240 нМ, от приблизительно 10 до приблизительно 220 нМ, от приблизительно 20 до приблизительно 200 нМ, от приблизительно 40 до приблизительно 180 нМ, от приблизительно 60 до приблизительно 160 нМ, от приблизительно 80 до приблизительно 140 мм, от приблизительно 100 до приблизительно 120 нМ, или, например, больше чем приблизительно 0,2, приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20 нМ, приблизительно 25 нМ, приблизительно 30 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 50 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 70 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 90 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 110 нМ, приблизительно 120 нМ, приблизительно 130 нМ, приблизительно 140 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 160 нМ, приблизительно 170 нМ, приблизительно 180 нМ, приблизительно 190 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 210 нМ, приблизительно 220 нМ, приблизительно 230 нМ, приблизительно 240 нМ,

приблизительно 250 нМ, приблизительно 260 нМ, приблизительно 270 нМ, приблизительно 280 нМ, приблизительно 290 нМ, или больше чем приблизительно 300 нМ, например, как определено с помощью интерферометрии биослоя (например, связывания Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore);

l) Селективно активирует сигнализацию IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с соотношением EC_{50} Т-хелперов/EC_{50} Treg больше чем приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 700, приблизительно 800, приблизительно 900, приблизительно 1000, приблизительно 1500, приблизительно 2000, приблизительно 2500 или приблизительно 3000 или больше, или, например, больше чем 1 и приблизительно 1-2, приблизительно 2-3, приблизительно 3-4, приблизительно 4-5, больше чем 1 и приблизительно 1-10, больше чем 1 и приблизительно 1-20, больше чем 1 и приблизительно 1-30, больше чем 1 и приблизительно 1-40, больше чем 1 и приблизительно 1-50, приблизительно 2-10, приблизительно 2-20, приблизительно 2-30, приблизительно 2-40, 2-50, приблизительно 5-10, приблизительно 5-20, приблизительно 5-30, приблизительно 5-40, приблизительно 5-50, приблизительно 10-20, приблизительно 10-30, приблизительно 10-40 приблизительно 10-50, приблизительно 20-40, приблизительно 20-50, приблизительно 50-100, приблизительно 100-200, приблизительно 200-500, приблизительно 500-1000, приблизительно 1000-2000 или приблизительно 1000-3000 по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии;

m) Селективно активирует сигнализацию IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с соотношением EC_{50} NK-клеток/EC_{50} Treg больше чем приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16,

приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 700, приблизительно 800, приблизительно 900, приблизительно 1000, приблизительно 1500, приблизительно 2000, приблизительно 2500 или приблизительно 3000 или больше, или, например, больше чем 1 и приблизительно 1-2, приблизительно 2-3, приблизительно 3-4, приблизительно 4-5, больше чем 1 и приблизительно 1-10, больше чем 1 и приблизительно 1-20, больше чем 1 и приблизительно 1-30, больше чем 1 и приблизительно 1-40, больше чем 1 и приблизительно 1-50, приблизительно 2-10, приблизительно 2-20, приблизительно 2-30, приблизительно 2-40, 2-50, приблизительно 5-10, приблизительно 5-20, приблизительно 5-30, приблизительно 5-40, приблизительно 5-50, приблизительно 10-20, приблизительно 10-30, приблизительно 10-40 приблизительно 10-50, приблизительно 20-40, приблизительно 20-50, приблизительно 50-100, приблизительно 100-200, приблизительно 200-500, приблизительно 500-1000, приблизительно 1000-2000 или приблизительно 1000-3000 по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии;

n) (i) Обладает повышенной или увеличенной активностью и/или способностью индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, с EC50 для Treg клеток ниже на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, сниженной приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-

2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo, и/или анализа супрессии Т-клеток;

(ii) Обладает уменьшенной или сниженной активностью и/или способностью индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, с EC50 для Treg клеток выше на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, сниженной приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз, приблизительно в 50 раз, приблизительно в 100 раз, приблизительно в 200 раз, приблизительно в 500 раз, приблизительно в 1000 раз, приблизительно в 2000 раз, приблизительно в 5000 раз, приблизительно в 10000 раз, приблизительно в 15000 раз, приблизительно в 20000 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo, и/или анализа супрессии Т-клеток;

o) Модулирует (например, уменьшает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) или увеличивает (например, активирует, инициирует или повышает) одну или больше биологических активностей Т-клетки (например, Treg) in vitro, ex vivo или in vivo;

p) Демонстрирует такую же или подобную аффинность связывания и/или специфичность, как средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе;

q) Демонстрирует такую же или подобную аффинность связывания и/или специфичность, как средство на основе IL-2, включающее одно или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) изменений (например, замен), описанных в настоящем документе;

r) Демонстрирует такую же или подобную аффинность связывания и/или специфичность, как средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность, описанную в настоящем документе;

s) Демонстрирует такую же или подобную аффинность связывания и/или специфичность, как средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, описанной в настоящем документе;

t) Ингибирует, например конкурентно ингибирует, связывание второго средства на основе IL-2 с рецептором IL-2, где второе средство на основе IL-2 является средством на основе IL-2, описанным в настоящем документе,

u) Конкурирует за связывание рецептора IL-2 со вторым средством на основе IL-2, где второе средство на основе IL-2 является средством на основе IL-2, описанным в настоящем документе;

v) Обладает одним или больше биологическими свойствами средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе;

w) Обладает одним или больше структурными свойствами средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе; или

x) Обладает одним или больше фармакокинетическими свойствами средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 экспрессируется на более высоком или повышенном уровне in vitro и/или in vivo, например, повышенном на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или повышенном приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, согласно анализу концентрации белка. В варианте осуществления Средство на основе IL-2 агрегирует на более низком или сниженном уровне in vitro и/или in vivo, например, сниженном на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%,

приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или сниженном приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает повышенной или увеличенной стабильностью in vitro и/или in vivo, например, увеличенной на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или увеличенной приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено при экспрессии в дрожжевом поверхностном дисплее, экспрессии в клетках млекопитающих, с помощью хроматографии, кругового дихроизма или подобного спектроскопического метода и/или анализ температуры плавления (например, с помощью флуориметрии).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает улучшенным или увеличенным полупериодом существования in vitro и/или in vivo, например, увеличенным на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%,

приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или больше чем приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью ИФА, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 имеет более низкую, уменьшенную или сниженную скорость или уровень обмена и/или клиренса in vivo, например, сниженный на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или сниженный приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью ИФА, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает уменьшенной или сниженной, или по существу не измененной аффинностью связывания с CD25 (например, CD25 человека), например, сниженной на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше (например, от приблизительно

1% до приблизительно 20%, от приблизительно 2% до приблизительно 15% или от приблизительно 5% до приблизительно 10%), или сниженной или повышенной не больше чем на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45% или приблизительно 50%, или сниженной приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, или сниженной или повышенной не больше чем приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза или приблизительно в 5 раз, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, интерферометрии биослоя (например, связывания Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore). В варианте осуществления уменьшение или снижение аффинности связывания с CD25 по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% ниже, чем уменьшение или снижение аффинности связывания с CD25. В варианте осуществления аффинность связывания с CD25 по существу не уменьшена или не снижена.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 связывается с CD25 (например, с CD25 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 5-500 пМ, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 пМ, или например, от приблизительно 10 пМ до приблизительно 490 пМ, от приблизительно 20 пМ до приблизительно 480 пМ, от приблизительно 30 пМ до приблизительно 470 пМ, от приблизительно 40 пМ до приблизительно 460 пМ, от приблизительно 50 пМ до

приблизительно 450 пМ, от приблизительно 60 пМ до приблизительно 440 пМ, от приблизительно 70 пМ до приблизительно 430 пМ, от приблизительно 80 пМ до приблизительно 420 пМ, от приблизительно 90 пМ до приблизительно 410 пМ, от приблизительно 100 пМ до приблизительно 400 пМ, от приблизительно 110 пМ до приблизительно 390 пМ, от приблизительно 120 пМ до приблизительно 380 пМ, от приблизительно 130 пМ до приблизительно 370 пМ, от приблизительно 140 пМ до приблизительно 360 пМ, от приблизительно 150 пМ до приблизительно 350 пМ, от приблизительно 160 пМ до приблизительно 340 пМ, от приблизительно 170 пМ до приблизительно 330 пМ, от приблизительно 180 пМ до приблизительно 320 пМ, от приблизительно 190 пМ до приблизительно 310 пМ, от приблизительно 200 пМ до приблизительно 300 пМ, от приблизительно 210 пМ до приблизительно 290 пМ, от приблизительно 220 пМ до приблизительно 280 пМ, от приблизительно 230 пМ до приблизительно 270 пМ, от приблизительно 240 пМ до приблизительно 260 пМ, или например, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 450 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 400 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 350 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 300 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 250 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 200 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 150 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 100 пМ, от приблизительно 5 пМ до приблизительно 50 пМ или, например, от приблизительно 10 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 20 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 50 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 100 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 150 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 200 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 250 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 300 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 350 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 400 пМ до приблизительно 500 пМ, от приблизительно 450 пМ до приблизительно 500 пМ или, например, больше чем приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 пМ, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 связывается с CD25 (например, с CD25 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,1-10 нМ, например, приблизительно 0,1, приблизительно 0,2,

приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9 или приблизительно 10 нМ, или, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 нМ или от приблизительно 0,1 до приблизительно 6 нМ, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 4 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 нМ или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 нМ, или, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 4,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 9 до приблизительно 10 нМ или от приблизительно 9,5 до приблизительно 10 нМ, или, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 9,5 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 8,5 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 7,5 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 6,5 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 6 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 5,5 нМ или от приблизительно 4,5 до приблизительно 5 нМ, или например, больше чем приблизительно 0,1, приблизительно 0,2. приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9 или приблизительно 10 нМ, например, как определено с помощью интерферометрии биослоя (например, связывания Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает уменьшенной или сниженной аффинностью связывания с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека), например, сниженной на приблизительно 1%,

приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше (например, от приблизительно 1% до приблизительно 50%, от приблизительно 2% до приблизительно 40%, от приблизительно 3% до приблизительно 30%, от приблизительно 4% до приблизительно 20% или от приблизительно 5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 40%, от приблизительно 1% до приблизительно 30%, от приблизительно 1% до приблизительно 20%, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, от приблизительно 40% до приблизительно 50%, от приблизительно 30% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 20% до приблизительно 30%, от приблизительно 30% до приблизительно 40%, от приблизительно 10% до приблизительно 30% или от 20% до приблизительно 40%), или сниженной приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше (например, от приблизительно 0,5 раза до приблизительно 5 раз, от приблизительно 1 раза до приблизительно 4 раз или от приблизительно 2 раз до приблизительно 3 раз), например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, интерферометрии биослоя (например, связывания Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore). В варианте осуществления уменьшение или снижение аффинности связывания с гетеродимером CD122/CD132 по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уменьшение или снижение аффинности связывания с CD25. В варианте осуществления аффинность связывания с CD25 по существу не уменьшена или не снижена.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (KD) приблизительно 0,2-20 нМ, например, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3,

приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, или приблизительно 20 нМ, или, например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 19 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 18 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 17 нМ или от приблизительно 0,2 до приблизительно 16 нМ, например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 4 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 нМ или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 нМ, или например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 4,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8,5 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 9 до приблизительно 10 нМ или от приблизительно 9,5 до приблизительно 10 нМ, или, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 9,5 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 8,5 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 7,5 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 6,5 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 6 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 5,5 нМ или от приблизительно 4,5 до приблизительно 5 нМ, или, например, больше чем приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4. приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18 или приблизительно 20 нМ, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 связывается с гетеродимером

CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (KD) приблизительно 0,2-300 нМ, например, приблизительно 0,2 нМ, приблизительно 0,5 нМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 2 нМ, приблизительно 5 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 15 нМ, приблизительно 20 нМ, приблизительно 25 нМ, приблизительно 30 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 50 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 70 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 90 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 110 нМ, приблизительно 120 нМ, приблизительно 130 нМ, приблизительно 140 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 160 нМ, приблизительно 170 нМ, приблизительно 180 нМ, приблизительно 190 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 210 нМ, приблизительно 220 нМ, приблизительно 230 нМ, приблизительно 240 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 260 нМ, приблизительно 270 нМ, приблизительно 280 нМ, приблизительно 290 нМ или приблизительно 300 нМ, или, например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 280 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 260 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 240 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 220 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 200 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 180 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 160 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 140 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 120 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 100 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 80 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 60 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 40 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 20 нМ или, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 10 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 20 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 40 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 60 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 80 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 100 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 120 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 140 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 160 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 180 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 200 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 220 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 240 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 260 до приблизительно 300 нМ, от приблизительно 280 до приблизительно 300 нМ или, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 280 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 260 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 240 нМ, от приблизительно 10 до приблизительно 220 нМ, от приблизительно 20 до приблизительно 200 нМ, от приблизительно 40 до приблизительно 180 нМ, от приблизительно 60 до приблизительно 160 нМ, от приблизительно 80 до приблизительно 140 мм, от приблизительно 100 до приблизительно 120 нМ или, например, больше чем приблизительно 0,2, приблизительно 0,5,

приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20 нМ, приблизительно 25 нМ, приблизительно 30 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 50 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 70 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 90 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 110 нМ, приблизительно 120 нМ, приблизительно 130 нМ, приблизительно 140 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 160 нМ, приблизительно 170 нМ, приблизительно 180 нМ, приблизительно 190 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 210 нМ, приблизительно 220 нМ, приблизительно 230 нМ, приблизительно 240 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 260 нМ, приблизительно 270 нМ, приблизительно 280 нМ, приблизительно 290 нМ или больше чем приблизительно 300 нМ, например, как определено с помощью интерферометрии биослоя (например, связывания Octet) и/или поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 селективно активирует сигнализацию IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с отношением EC50 Т-хелперов/EC50 Treg, больше чем приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 700, приблизительно 800, приблизительно 900, приблизительно 1000, приблизительно 1500, приблизительно 2000, приблизительно 2500 или приблизительно 3000 или больше, или например, больше чем 1 и приблизительно 1-2, приблизительно 2-3, приблизительно 3-4, приблизительно 4-5, больше чем 1 и приблизительно 1-10, больше чем 1 и приблизительно 1-20, больше чем 1 и приблизительно 1-30, больше чем 1 и приблизительно 1-40, больше чем 1 и приблизительно 1-50, приблизительно 2-10, приблизительно 2-20, приблизительно 2-30, приблизительно 2-40, 2-50, приблизительно 5-10, приблизительно 5-20, приблизительно 5-30, приблизительно 5-40, приблизительно 5-50, приблизительно 10-20, приблизительно 10-30, приблизительно 10-40 приблизительно 10-50, приблизительно 20-40, приблизительно 20-50, приблизительно 50-100, приблизительно 100-200, приблизительно 200-500, приблизительно 500-1000,

приблизительно 1000-2000 или приблизительно 1000-3000, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления Т-хелперная клетка представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3- клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления Treg представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3+ клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 селективно активирует сигнализацию IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с соотношением EC50 NK-клеток/EC50 Treg больше чем приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 700, приблизительно 800, приблизительно 900, приблизительно 1000, приблизительно 1500, приблизительно 2000, приблизительно 2500 или приблизительно 3000 или больше, или например, больше чем 1 и приблизительно 1-2, приблизительно 2-3, приблизительно 3-4, приблизительно 4-5, больше чем 1 и приблизительно 1-10, больше чем 1 и приблизительно 1-20, больше чем 1 и приблизительно 1-30, больше чем 1 и приблизительно 1-40, больше чем 1 и приблизительно 1-50, приблизительно 2-10, приблизительно 2-20, приблизительно 2-30, приблизительно 2-40, 2-50, приблизительно 5-10, приблизительно 5-20, приблизительно 5-30, приблизительно 5-40, приблизительно 5-50, приблизительно 10-20, приблизительно 10-30, приблизительно 10-40 приблизительно 10-50, приблизительно 20-40, приблизительно 20-50, приблизительно 50-100, приблизительно 100-200, приблизительно 200-500, приблизительно 500-1000, приблизительно 1000-2000 или приблизительно 1000-3000, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления NK-клетка представляет собой CD45+CD3- клетку, которая является CD56+ и/или CD16+, например, определенную с помощью проточной

цитометрии. В варианте осуществления NK-клетка представляет собой CD45+CD3-CD56+ клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления Treg представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3+ клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает повышенной или увеличенной активностью и/или способностью индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, имеет EC50 для Treg ниже на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или например, сниженное приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo, и/или анализа супрессии Т-клеток.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает уменьшенной или сниженной активностью и/или способностью индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, имеет EC50 для Treg выше на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или например, сниженное приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз,

приблизительно в 50 раз, приблизительно в 100 раз, приблизительно в 200 раз, приблизительно в 500 раз, приблизительно в 1000 раз, приблизительно в 2000 раз, приблизительно в 5000 раз, приблизительно в 10000 раз, приблизительно в 15000 раз, приблизительно в 20000 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo, и/или анализа супрессии Т-клеток. В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает уменьшенной или сниженной активностью и/или способностью индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, имеет EC50 для Treg выше приблизительно в 100 раз или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2 (например, как определено с помощью проточной цитометрии, анализа пролиферации или экспансии регуляторных Т-клеток in vitro или in vivo, и/или анализа супрессии Т-клеток), и не активирует NK-клетки или не активирует их в значимой степени.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 модулирует (например, уменьшает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) или увеличивает (например, активирует, инициирует или повышает) одну или больше биологических активностей Т-клетки (например, Treg) in vitro, ex vivo или in vivo.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 демонстрирует такую же или подобную аффинность и/или специфичность связывания, как средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 демонстрирует такую же или подобную аффинность и/или специфичность связывания, как средство на основе IL-2, включающее одно или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) изменений (например, замен), описанных в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 демонстрирует такую же или подобную аффинность и/или специфичность связывания, как средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность, описанную в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 демонстрирует такую же или подобную аффинность и/или специфичность связывания, как средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, описанной в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 ингибирует, например конкурентно ингибирует, связывание второго средства на основе IL-2 с рецептором IL-2, где второе средство на основе IL-2 является средством на основе IL-2, описанным в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 конкурирует за связывание рецептора IL-2 со вторым средством на основе IL-2, где второе средство на основе IL-2

является средством на основе IL-2, описанным в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает одним или больше биологическими свойствами средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает одним или больше структурными свойствами средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает одним или больше фармакокинетическими свойствами средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе интерлейкина-2 (IL-2) включает вариант IL-2 человека, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в одном или больше (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всех) положениях, выбранных из: T3, H16, I28, K35, R38, F42, E68, V69, Q74, D84, S87, N88, I92, C125, Q126 или их комбинации, например, соответствующий человеческому IL-2 дикого типа. В другом варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 или их комбинации. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положениях V69 и Q74. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену V69A. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену Q74P. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, I92, D84 или их комбинации. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, необязательно, где аминокислотная замена является H16N, H16L или H16D. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену H16N. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену H16L. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92, необязательно, где аминокислотной заменой является I92S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84, необязательно, где аминокислотной заменой является D84V. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, R38, F42, E68 или их комбинации. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, необязательно, где аминокислотной заменой является K35E. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38, необязательно, где аминокислотной заменой является R38E, R38N или R38Q. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену R38N. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену R38Q. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42,

необязательно, где аминокислотной заменой является F42K или F42Q. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену F42Q.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает одно или более (например, два, три, четыре или все) из (i)-(v):

(i) одно или более (например, два, три, четыре, пять, шесть или семь) аминокислотных изменений (например, замен), которые уменьшают, или определено, что они уменьшают, его аффинность к CD122 (например, гетеродимеру CD122/CD132), например, изменение (например, замена) в положении H16 (например, H16L, H16N или H16D), I28 (например, I28T или I28F), D84 (например, D84V), S87 (например, S87R), N88 (например, N88S, N88L или N88D), I92 (например, I92S) и/или Q126 (например, Q126T, Q126K или Q126R);

(ii) одно или более (например, два) аминокислотных изменений (например, замен), которые повышают, или определено, что они повышают, стабильность средства на основе IL-2, например, изменение (например, замена) в положении V69 (например, V69A) и/или Q74 (например, Q74P);

(iii) одно или более (например, два, три или четыре) аминокислотных изменений (например, замен), которые уменьшают, или определено, что они уменьшают, его аффинность к CD25, например, изменение (например, замена) в положении K35 (например, K35E), R38 (например, R38E, R38N или R38Q), F42 (например, F42K или F42Q) и/или E68 (например, E68Q или E68N); или

(iv) одно или более аминокислотных изменений (например, замен), которые уменьшают, или определено, что они уменьшают, O-гликозилирование средства на основе IL-2, например, изменение (например, замена) в положении T3 (например, T3A); или

(v) одно или более аминокислотных изменений (например, замен), которые уменьшают, или определено, что они уменьшают, неправильное дисульфидное спаривание и/или агрегацию (например, повышая стабильность) средства на основе IL-2, например, изменение (например, замена) в положении C125 (например, C125S).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (ii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (iii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i) и (ii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i) и (iii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (ii) и (iii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (ii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (ii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (iii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (iii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (iv) и (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (ii) и (iii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (ii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (ii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (iii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (iii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (iv) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (ii), (iii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (ii), (iii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (ii), (iv) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (iii), (iv) и (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (ii), (iii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (ii), (iii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (ii), (iv) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (iii), (iv) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (ii), (iii), (iv) и (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает (i), (ii), (iii), (iv) и (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (ii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (iii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i) и (ii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i) и (iii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (ii) и (iii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (ii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (ii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (iii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (iii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (iv) и (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (ii) и (iii). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (ii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (ii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (iii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (iii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (iv) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (ii), (iii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (ii), (iii) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (ii), (iv) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (iii), (iv) и (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (ii), (iii) и (iv). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (ii), (iii) и (v). В варианте

осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (ii), (iv) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (iii), (iv) и (v). В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (ii), (iii), (iv) и (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 не включает (i), (ii), (iii), (iv) и (v).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену):

(i) в положении V69 и Q74 и/или в положении K35; и

(ii) в положении H16, I92 или D84; и, необязательно,

(iii) в положении R38, F42, E68 или их комбинации.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену):

(i) в положении V69 и Q74 и/или в положении K35; и

(ii) в положении H16, I92 или D84; и

(iii) в положении R38, F42, E68 или их комбинации.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену):

(i) в положении V69 и Q74 и/или в положении K35; и

(ii) в положении H16, I92 или D84; или

(iii) в положении R38, F42, E68 или их комбинации.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену):

(i) в положении V69 и Q74; и/или в положении K35; и

(ii) в положении H16, I92, D84 или их комбинации, и

(iii) в положении R38, F42, E68 или их комбинации.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и H16, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и H16N или H16L, соответственно, необязательно, где аминокислотными заменами являются V69A, Q74P и H16L. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16L.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и I92, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и I92S, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и I92S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и D84, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и D84V, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и

D84V.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38Q, соответственно.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и F42, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и F42Q, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и F42Q.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38N, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38N.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38E, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38E.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35 и H16, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E и H16N или H16L, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E и H16N или H16L. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E и H16N. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену V69A, Q74P, K35E и H16L.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35, H16 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, H16 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, H16N или H16L, и R38N или R38Q, соответственно, необязательно, где аминокислотными заменами являются V69A, Q74P, H16N или H16L и R38Q. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16L и R38Q.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, E68, S87, N88, Q126 или их комбинации. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение

(например, замену) в положении I28, необязательно, где аминокислотной заменой является I28T или I28F. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену I28T. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену I28F.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68, необязательно, где аминокислотной заменой является E68Q или E68N. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену E68Q. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену E68N.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87, необязательно, где аминокислотной заменой является S87R. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену S87R.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88, необязательно, где аминокислотной заменой является N88R, N88S, N88L или N88D. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену N88R. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену N88S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену N88L. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену N88D.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126, необязательно, где аминокислотной заменой является Q126T, Q126K или Q126R. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену Q126T. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену Q126K. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену Q126R.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении C125, необязательно, где аминокислотной заменой является C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену C125S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную замену T3A.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное

изменение (например, замену) в положении T3, H16, I92 или их комбинации, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, H16N и I92S, соответственно.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16N, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S. Различные технические эффекты связаны со средством на основе IL-2, включающим вышеуказанную комбинацию аминокислотных изменений. Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее аминокислотные замены, H16L, V69A, Q74P и C125S, может обладать по меньшей мере одним или больше из следующих выгодных свойств: (i) обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность средства на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является значительно более стабильным, например, из-за присутствия стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) обладает уменьшенной или сниженной (или оказывает не больше чем минимальный эффект в отношении) связывающей способностью и/или аффинностью связывания с CD25, что улучшает период существования средства на основе IL-2; (iv) по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) уменьшет неправильное дисульфидное спаривание и повышает стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее мутацию H16L, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, и/или повышенной активностью и селективностью в отношении Treg по сравнению с другими типам Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают средства на основе IL-2, включающие аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, особенно подходящими для лечения нарушений и состояний, которые возникают в результате патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, обладает, помимо прочего, одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не содержит аминокислотных замен: (i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с

человеческим CD122 in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с человеческим CD132 in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или сниженная аффинность варианта IL-2 к гетеродимерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или сниженная (например, умеренно уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg) in vitro или in vivo; или (viii) повышенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74, I92 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74, I92 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2 человека, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID

NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002 или их функциональный фрагмент, или аминокислотная последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ними, или отличающаяся не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления аминокислотное изменение(я) (например, замена(ы)) сообщает средству на основе IL-2 по меньшей мере одно или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или все) следующих свойств по сравнению с референсным средством на основе IL-2, которое не включает аминокислотное изменение(я) (например, замену(ы)):

(i) повышенная или увеличенная экспрессия средства на основе IL-2;

(ii) ингибированная или пониженная агрегация средства на основе IL-2;

(iii) повышенная или увеличенная стабильность средства на основе IL-2;

(iv) улучшенный или увеличенный полупериод существования средства на основе IL-2;

(v) ингибированный или сниженный обмен и/или клиренс средства на основе IL-2;

(vi) ингибированное или сниженное (например, умеренно ингибированное или сниженное) или по существу не измененное связывание средства на основе IL-2 с CD25 человека;

(vii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD122 человека;

(viii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD132 человека; или

(ix) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к димерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека;

(x) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками);

(xi) селективная активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках; или

(xii) улучшенная или увеличенная, или уменьшенная или сниженная способность индуцировать или стимулировать экспансию активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2 человека, включающий одно или больше аминокислотных изменений (например, замен), выбранных из H16D, H16N, H16L, I28T, K35E, R38Q, R38N, R38E, F42K, F42Q, V69A, Q74P, D84V, S87R, N88L, N88S, I92S, C125S; полипептидный линкер, описанный в настоящем документе; и фрагмент, не относящийся к IL-2, описанный в настоящем документе; где аминокислотное изменение(я) (например, замена(ы)) сообщает средству на основе IL-2 по меньшей мере одно или более следующих свойств по сравнению с референсным средством на основе IL-2, которое не содержит аминокислотное

изменение(я) (например, замену(ы)):

(i) повышенная или увеличенная экспрессия средства на основе IL-2;

(ii) ингибированная или пониженная агрегация средства на основе IL-2;

(iii) повышенная или увеличенная стабильность средства на основе IL-2;

(iv) улучшенный или увеличенный полупериод существования средства на основе IL-2;

(v) ингибированный или уменьшенный обмен и/или клиренс средства на основе IL-2;

(vi) ингибированное или уменьшенное (например, умеренно ингибированное или уменьшенное) или по существу неизмененное связывание средства на основе IL-2 с CD25 человека;

(vii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD122 человека;

(viii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD132 человека;

(ix) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к димерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека;

(x) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками);

(xi) селективная активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках; и/или

(xii) улучшенная или увеличенная, или уменьшенная или сниженная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

В варианте осуществления вариант IL-2 человека включает следующее аминокислотное изменение(я) (например, замену(ы)):

(i) C125S;

(ii) V69A, Q74P и C125S;

(iii) H16D, V69A, Q74P и C125S;

(iv) H16N, V69A, Q74P и C125S;

(v) H16L, V69A, Q74P и C125S;

(vi) I28T, V69A, Q74P и C125S;

(vii) V69A, Q74P, D84V и C125S;

(viii) V69A, Q74P, S87R и C125S;

(ix) V69A, Q74P, N88L и C125S;

(x) V69A, Q74P, N88S и C125S;

(xi) V69A, Q74P, I92S и C125S;

(xii) K35E, V69A, Q74P и C125S;

(xiii) K35E, H16N, V69A, Q74P и C125S;

(xiv) K35E, H16L, V69A, Q74P и C125S;

(xv) K35E, D84V, V69A, Q74P и C125S;

(xvi) K35E, I92S, V69A, Q74P и C125S;
(xvii) R38Q, V69A, Q74P и C125S;
(xviii) R38Q, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xix) R38Q, H16L, V69A, Q74P и C125S;
(xx) R38Q, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxi) R38Q, I92S, Q74P и C125S;
(xxii) R38N, V69A, Q74P и C125S;
(xxiii) R38N, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxiv) R38N, H16L, V69A, Q74P и C125S;
(xxv) R38N, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxvi) R38N, I92S, Q74P и C125S;
(xxvii) R38E, V69A, Q74P и C125S;
(xxviii) F42K, V69A, Q74P и C125S;
(xxix) F42Q, V69A, Q74P и C125S;
(xxx) F42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P и C125S;
(xxxi) R38N, S87R, V69A, Q74P и C125S;
(xxxii) R38E, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxxiii) R38E, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxxiv) R38E, S87R, V69A, Q74P и C125S;
(xxxv) R38E, I92S, V69A, Q74P и C125S;
(xxxvi) F42Q, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxxvii) F42Q, I92S, V69A, Q74P и C125S; или
(xxxviii) K35E, R38N, H16N, V69A, Q74P и C125S.
(xxxix) T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xl) T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S; или
(xli) T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2 человека, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001 или SEQ ID NO: 1002, или их функциональный фрагмент, или аминокислотная последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ними, или отличающаяся от них не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами к тому; полипептидный линкер, описанный в настоящем документе; и фрагмент, не относящийся

к IL-2, описанный в настоящем документе; где средство на основе IL-2 демонстрирует по меньшей мере одно или больше следующих свойств по сравнению с сравнению со средством на основе IL-2, которое не включает вариант полипептида IL-2 человека:

(i) повышенная или увеличенная экспрессия средства на основе IL-2;

(ii) ингибированная или сниженная агрегация средства на основе IL-2;

(iii) повышенная или увеличенная стабильность средства на основе IL-2;

(iv) улучшенный или увеличенный полупериод существования средства на основе IL-2;

(v) ингибированный или сниженный обмен и/или клиренс средства на основе IL-2;

(vi) ингибированное или сниженное (например, умеренно ингибированное или сниженное) или по существу не измененное связывание средства на основе IL-2 с CD25 человека;

(vii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD122 человека;

(viii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD132 человека;

(ix) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к димерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека;

(x) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками);

(xi) селективная активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках; и/или

(xii) улучшенная или увеличенная, или уменьшенная или сниженная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность и/или пролиферацию Treg клеток.

Различные технические эффекты связаны со средством на основе IL-2, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5. Без ограничения теорией, считается что в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, может обладать по меньшей мере одним или более следующими выгодными свойствами: (i) имеет сниженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность средства на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является значительно более стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) обладает уменьшенной или сниженной (или оказывает не больше чем минимальный эффект в отношении) способностью связывания и/или аффинностью связывания с CD25, что улучшает период существования средства на основе IL-2; (iv) по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2,

включающее мутацию H16L, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132 и/или увеличенной активностью и селективность в отношении Treg по сравнению с другими типами Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, особенно подходящим для лечения нарушений и состояний, возникающих в результате патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, обладает, помимо прочего, одним или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не содержит аминокислотных замен: (i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD122 человека in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или сниженная аффинность варианта IL-2 к гетеродимерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или сниженная (например, умеренно уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках) in vitro или in vivo; или (viii) улучшенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

В варианте осуществления референсное средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031, SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, или их функциональный фрагмент. В варианте осуществления референсное средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031. В варианте осуществления референсное средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1. в варианте осуществления референсное средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2 человека, описанный в настоящем документе, слитый с фрагментом, не относящимся к IL-2, описанным в настоящем документе, через линкер, где линкер представляет собой полипептидный линкер, необязательно, где полипептидный линкер представляет собой гибкий линкер, жесткий линкер или расщепляемый линкер. В варианте осуществления полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер (например, (G4S)n линкер, где n=1, 2, 3, 4, 5, 6 или больше (SEQ ID NO: 1020)), богатый пролином удлиненный линкер (например, V1 GPc, V2, GPGc, V3 GcGcP, целлюлазный линкер 4, целлюлазный линкер 4), жесткий линкер (например, A(EAAAK)nA, где n=2, 3, 4, 5 или больше (SEQ ID NO: 1021);

REPR_12), не GS-линкер (например, (GGGSA)n, где n=1, 2, 3, 4, 5 или больше (SEQ ID NO: 1022)) или шарнирную область иммуноглобулина или ее часть. В варианте осуществления полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий (G4S)1 (SEQ ID NO: 1023), (G4S)2 (SEQ ID NO: 1024), (G4S)3 (SEQ ID NO: 1025), (G4S)4 (SEQ ID NO: 48), (G4S)5 (SEQ ID NO: 1026) или (G4S)6 (SEQ ID NO: 1027). В варианте осуществления полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий (G4S)4 (SEQ ID NO: 48). В варианте осуществления полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 или SEQ ID NO: 55. В варианте осуществления полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48.

В варианте осуществления фрагмент, не относящийся к IL-2, представляет собой Fc-область иммуноглобулина или ее фрагмент или часть (например, функциональный фрагмент). В варианте осуществления Fc-область иммуноглобулина включает Fc-область IgG, Fc-область IgD, Fc-область IgA, Fc-область IgM или Fc-область IgE, или их фрагмент или часть. В варианте осуществления Fc-область IgG включает Fc-область человеческого IgG1 дикого типа (например, IgG1 аллотипа m3), Fc-область IgG2 дикого типа или Fc-область человеческого IgG4 дикого типа, или их фрагмент или часть.

В варианте осуществления Fc-область IgG включает мутантную Fc-область IgG1 или IgG4, или ее фрагмент или часть. В варианте осуществления Fc-область IgG включает одну или больше (например, две, три, четыре или пять) мутаций, например, одну или больше (например, две, три, четыре или пять) мутаций, описанных в настоящем документе.

В варианте осуществления Fc-область IgG включает мутантную Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG4 является человеческой.

В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в Ser228, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотное изменение (например, замена) в Ser228 представляет собой S228P. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотную замену S228P.

В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в Arg409, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотное изменение (например, замена) в Arg409 представляет собой R409K. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотную замену R409K.

В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в Thr307, Gln311 и Ala378, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой T307Q, Q311V и A378V, соответственно. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 включает

аминокислотные замены T307Q, Q311V и A378V.

В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ними, или отличающуюся от них не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления Fc-область IgG включает мутантную Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG1 является человеческой. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 (например, включающая замену N297G) имеет аллотип IgG1 m3.

В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в Asn297, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотное изменение (например, замена) в Asn297 представляет собой N297G. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную замену N297G.

В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в Leu234, Leu235 и Pro329, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой L234A, L235A и P329G, соответственно. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотные замены L234A, L235A и P329G.

В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в Thr307, Gln311 и Ala378, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотные изменения (например, замены) представляют собой T307Q, Q311V и A378V, соответственно. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотные замены T307Q, Q311V и A378V.

В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 1003, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ними, или отличающуюся от них не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ними, или отличающуюся от них не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 1003.

В варианте осуществления фрагмент, не относящийся к IL-2, ингибирует или уменьшает способность средства на основе IL-2 индуцировать опосредованные Fc-рецептором функции иммунного эффектора.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, или SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001 или SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент; где средство на основе IL-2 включает Gly-Ser линкер, необязательно, где Gly-Ser линкер включает (G4S)4 (SEQ ID NO: 48), и где вариант IL-2 слит через Gly-Ser линкер с Fc-областью IgG, включающей аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 1003.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 1004, SEQ ID NO: 1005, SEQ ID NO: 1006, SEQ ID NO: 1007, SEQ ID NO: 1008 или SEQ ID NO: 1009, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, 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, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130 или SEQ ID NO: 131, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134,

SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244 или SEQ ID NO: 245, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 282 или SEQ ID NO: 283, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 286,

SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 320 или SEQ ID NO: 321, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 336, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 358 или SEQ ID NO: 359, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 249 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 218 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 256 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 332 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 250 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 288 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 326 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1004 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1005 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1006 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1007 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1009 или ее функциональный фрагмент.

Различные технические эффекты связаны со средством на основе IL-2, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008. Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008, может обладать по меньшей мере одним или больше следующими выгодными свойствами: (i) имеет сниженную аффинность связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность средства на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является значительно более стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) обладает уменьшенной или сниженной (или оказывает не больше чем минимальный эффект в отношении) способностью связывания и/или аффинностью связывания с CD25, что улучшает период существования средства на основе IL-2; (iv) по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) обладает сниженным неправильным дисульфидным спариванием и улучшенной стабильностью, например, благодаря присутствию мутации C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее мутацию H16L, обдадает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, и/или повышенной активностью и селективностью в отношении Treg по сравнению с другими типами Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают вариант IL-2, средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008, особенно подходящим для лечения нарушений и состояний, возникающий в результате патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008, обладает, помимо прочего, одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не содержит аминокислотных замен: (i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD122 человека in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или сниженная аффинность варианта IL-2 к гетеродимерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или сниженная (например, умеренно

уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg) in vitro или in vivo; или (viii) улучшенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 образует димер (например, гомодимер или гетеродимер).

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает слитый белок IL-2. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает комплекс средства на основе IL-2/антитела против IL-2. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает конъюгат.

В некоторых аспектах изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая описанное средство на основе IL-2 и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых аспектах изобретения предложена нуклеиновая кислота, кодирующая средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе. В некоторых аспектах изобретения предложен вектор (например, вектор экспрессии), включающий нуклеиновую кислоту, кодирующую средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе. В некоторых аспектах изобретения предложена клетка (например, выделенная клетка), включающая нуклеиновую кислоту, кодирующую средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, или вектор (например, вектор экспрессии), включающий нуклеиновую кислоту, кодирующую средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе.

В некоторых аспектах изобретения предложен способ получения средства на основе IL-2, включающий культивирование (например, поддерживающее) клетки, включающей нуклеиновую кислоту, кодирующую средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, или вектор (например, вектор экспрессии), включающий нуклеиновую кислоту, кодирующую средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, при условиях, обеспечивающих экспрессию средства на основе IL-2. В варианте осуществления способ дополнительно включает получение средства на основе IL-2. В варианте осуществления способ дополнительно включает очистку средства на основе IL-2.

В некоторых аспектах изобретения предложен способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторных Т-клеток (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток (например, in vitro, ex vivo или in vivo) или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, включающей средство на основе IL-2. Средство на основе IL-2 может, например, включать аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2

включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретения предложен способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток (например, in vitro, ex vivo или in vivo) или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, включающей средство на основе IL-2. Средство на основе IL-2 может, например, включать аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретения предложен способ индукции иммунной толерантности у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, включающей средство на основе IL-2. Средство на основе IL-2 может, например, включать аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретения предложен способ лечения субъекта, имеющего нарушение (например, нарушение, описанное в настоящем документе, например, аутоиммунное заболевание, волчаночный нефрит, аутоиммунный гепатит, нефротический синдром или рак), включающий введение субъекту эффективного количества средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, включающей средство на основе IL-2. Средство на основе IL-2 может, например, включать аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретения предложено средство на основе IL-2 или композиция для применения в способе лечения субъекта, имеющего нарушение (например, нарушение, описанное в настоящем документе, например, аутоиммунное заболевание, волчаночный нефрит, аутоиммунный гепатит, нефротический синдром или рак), где способ включает введение средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, включающей средство на основе IL-2, указанному субъекту. Средство на основе IL-2 может, например, включать аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретения предложено применение средства на основе IL-2 или композиции в производстве лекарственного препарата в способе лечения субъекта, имеющего нарушение (например, нарушение, описанное в настоящем документе, например, аутоиммунное заболевание, волчаночный нефрит, аутоиммунный гепатит,

нефротический синдром или рак), где способ включает введение средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, включающей средство на основе IL-2, указанному субъекту. Средство на основе IL-2 может, например, включать аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретения предложен набор, включающий средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, или фармацевтическую композицию, включающую средство на основе IL-2, и инструкции по применению. Средство на основе IL-2 может, например, включать аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В некоторых аспектах изобретения предложен контейнер, включающий средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, или фармацевтическую композицию, включающую средство на основе IL-2. Средство на основе IL-2 может, например, включать аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S или аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **ФИГ. 1A** приведена схема, иллюстрирующая доменную структуру примерного, неограничивающего варианта осуществления средства на основе IL-2, предложенного в настоящем документе. Средство на основе IL-2 включает фрагмент или вариант IL-2 (также указанный в настоящем документе как "мутеин"), пептидный линкер, Fc, содержащий шарнирную последовательность, и CH2 и CH3 домены антитела, как указано. На **ФИГ. 1B** приведено описание аминокислотной последовательности IL-2 человека (SEQ ID NO: 1030), демонстрирующее примерные, неограничивающие положения, мутация в которых влияет на связывание рецептора IL-2 и IL-2-опосредованную сигнальную активность in vitro и in vivo.

На **ФИГ. 2** приведена схема, иллюстрирующая основанный на клетках способ создания библиотек вариантов IL-2 с применением дрожжевого поверхностного дисплея и отбора стабильных и активных клонов из таких библиотек. Мутации IL-2 или варианта IL-2, экспрессируемого первоначальным клоном, вводят путем синтеза ДНК или ПЦР сниженной точности и трансформируют дрожжевые клетки. Дрожжевые клетки окрашивают антителом против Myc и флуоресцентным вторичным антителом для определения экспрессии IL-2 (ось X), и рекомбинантным CD25, антителом против 6×His ("6×His" раскрыт как SEQ ID NO: 1028) и флуоресцентным вторичным антителом для измерения связанного CD25 (ось Y). В некоторых версиях эксперимента HA-метку используют в дополнение или вместо Myc-метки. Сортировку клеток с активированной флуоресценцией используют для обогащения вариантов IL-2, одновременно демонстрирующих высокую экспрессию и высокую активность связывания.

На **ФИГ. 3А** представлен график, на котором показаны результаты способа с использованием титрования рецептора IL-2 для определения аффинности и связывающей способности мутеинов IL-2, экспонированных на поверхности дрожжей. Клоны дрожжей, экспрессирующие указанные мутеины IL-2, инкубировали с различными концентрациями внеклеточного домена CD25, меченного 6×His ("6×His", раскрытым как SEQ ID NO: 1028). Связанный CD25 измеряли при окрашивании антителом против 6×His ("6×His", раскрытого как SEQ ID NO: 1028) и флуоресцентным вторичным антителом. Показано несколько иллюстративных мутеинов IL-2. Аппроксимацию кривой использовали для определения аффинности связывания (K_D) и максимального сигнала связывания (данные не показаны). На **ФИГ. 3В** представлен график, на котором показана относительная связывающая способность для отобранных мутеинов IL-2 (максимальный сигнал связывания нормализован по уровню экспрессии IL-2).

На **ФИГ. 4А** представлен график, иллюстрирующий термическую денатурацию (кривые плавления) выбранных средств на основе IL-2 (IL-2-Fc слитых белков), как определено с помощью флуоресценции SYPRO Orange. Нативный слитый IL-2-Fc демонстрировал максимальный сигнал при низкой температуре, что указывает на присутствие несвернутого белка, тогда как мутеин V69A/Q74P демонстрирует развертывание при повышении температуры. На **ФИГ. 4В** представлена хроматограмма эксклюзионной ВЭЖХ, показывающая, что большая часть нативного слитого IL-2-Fc очень рано элюируется с колонки (>670 кДа), что указывает на агрегацию несвернутого белка. Напротив, IL-2-Fc V69A/Q74P элюируется в виде одного пика в ожидаемое время для белка 84 кДа.

На **ФИГ. 5А-5В** предоставлены диаграммы рассеяния, на которых показаны результаты процедуры сортировки дрожжевых клеток, используемой для идентификации мутаций, влияющих на взаимодействие с CD122 и/или CD132 IL-2 рецепторами. Дрожжи, экспрессирующие библиотеку вариантов IL-2 на своей поверхности, окрашивали CD122/CD132 Fc гетеродимером в указанной концентрации и детектировали связанные рецепторы при использовании флуоресцентного вторичного антитела против Fc человека. Экспрессию поверхностного IL-2 детектировали при использовании антитела против Myc и флуоресцентного вторичного антитела. Клетки в указанных гейтах (боксах) сортировали и собирали, и мутеины IL-2, обогащенные в этих популяциях, определяли с помощью комбинации секвенирования по Сэнгеру и секвенирования следующего поколения.

На **ФИГ. 6А** представлен график, на котором показаны результаты способа определения фракционного насыщения дрожжей, экспрессирующих указанный мутеин IL-2 на своей поверхности, после титрования CD122/CD132 Fc гетеродимером в указанных концентрациях. Все показанные мутеины содержат V69A/Q74P в дополнение к указанной мутации. Связанный CD122/CD132 метили при использовании вторичного флуоресцентного антитела против Fc человека и измеряли на проточном цитометре Accuri C6. Фракционное насыщение вычисляли путем аппроксимации каждой кривой к 4-параметрической зависимости доза-ответ для оценки максимального сигнала связывания

для каждой кривой, затем нормализовали так, чтобы расчетный максимум был определен как 1. На **ФИГ. 6B** представлен график, на котором показаны результаты того же способа, что и на **ФИГ. 6A**, за исключением того, что выбранные мутеины инкубировали с 6×His-меченым ("6×His", раскрытым как SEQ ID NO: 1028) рекомбинантным внеклеточным доменом CD25, и связанный CD25 детектировали при использовании антитела против 6×His ("6×His", раскрытого как SEQ ID NO: 1028).

На **ФИГ. 7** представлена серия графиков, на которых показана аффинность слитых белков IL-2-Fc, включающих различные варианты IL-2, как обозначено, к CD122/CD132 Fc гетеродимеру и внеклеточному домену CD25, измеренная на приборе Octet для анализа межмолекулярных взаимодействий методом биослойной интерферометрии. Варианты IL-2 содержат V69A/Q74P плюс указанные мутации. Слитые белки IL-2-Fc иммобилизовали на концах для захвата Fc-фрагмента человека, а затем инкубировали с диапазоном концентраций указанного рецептора IL-2. Кинетику фазы ассоциации и диссоциации использовали для оценки аффинности связывания. Избыточное количество нерелевантного антитела использовали для предотвращения неспецифического связывания или захвата CD122/CD132 Fc белка на концах биосенсора.

На **ФИГ. 8** приведена схема, иллюстрирующая стратегию гейтирования, и соответствующие данные проточной цитометрии для идентификации IL-2-чувствительных популяций клеток из человеческих МКПК. Синглетные лимфоциты идентифицированы на основе прямого и бокового светорассеивания. Популяции были определены следующим образом: регуляторные Т-клетки (CD4+CD25$^{\text{высокий}}$Foxp3+), CD25$^{\text{высокий}}$ Т-хелперы (CD4+CD25$^{\text{высокий}}$Foxp3-) и NK-клетки (CD3-CD56+).

На **ФИГ. 9A-9D** представлены графики, на которых показан IL-2 сигнальный ответ в популяциях IL-2-чувствительных клеток (**ФИГ. 9A**, Treg; **ФИГ. 9B**, CD25+(высокий) Т-хелперы; **ФИГ. 9C**, NK-клетки; **ФИГ. 9D** CD8+ цитотоксические Т-клетки) в МКПК человека после обработки слитыми IL-2-Fc, содержащими мутации, которые снижают аффинность к димеру CD122/CD132, как определено по степени фосфорилирования STAT5. Клетки обрабатывали при указанных концентрациях в течение 30 минут слитым белком IL-2-Fc, содержащим мутации V69A/Q74 плюс указанные мутации, или мутеином IL-2 N88D, слитым с С-концом несвязывающего антитела (C-term N88D). Неактивный слитый белок IL-2-Fc содержит несколько мутаций для снижения его IL-2 сигнальной активности (F42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P). После обработки клетки фиксировали формальдегидом, пермеабилизировали холодным метанолом и окрашивали на поверхностные маркеры и фактор транскрипции STAT5, фосфорилированный по Tyr694 (pSTAT5). Каждую популяцию идентифицировали на основе гейтирования, как описано на **ФИГ. 8**. Выбранные мутеины также оценивали на сигнальную активность на CD8+ цитотоксических Т-клетках. Эти клетки гейтировали, как на **ФИГ. 8**, кроме использования поверхностного маркера CD8 вместо CD4. Медианный уровень pSTAT5 (средняя интенсивность флуоресценции, MFI) показан для каждой концентрации слитого белка IL-2-Fc, протестированной в каждой популяции клеток. Аппроксимацию кривых

проводили при использовании GraphPad Prism v5.03 с 4-параметрической аппроксимацией для log(агониста) в зависимости от ответа.

На **ФИГ. 10A-10C** представлены графики, на которых показан IL-2 сигнальный ответ в популяциях IL-2-чувствительных клеток (**ФИГ. 10A**, Treg; **ФИГ. 10B**, CD25+(высокий) Т-хелперы; **ФИГ. 10C**, NK-клетки) в МКПК человека после обработки слитыми IL-2-Fc, содержащими мутации, которые снижают аффинность к CD25. Человеческие МКПК обрабатывали и анализировали, как на **ФИГ. 9**. Медианный уровень pSTAT5 (MFI) показан для каждой обработки в каждой популяции. Чтобы подчеркнуть эффект на EC_{50}, сигнализацию в каждом мутеине нормализовали от 0 до 1 в диапазоне концентраций обработки IL-2-Fc.

На **ФИГ. 11A-11C** представлены графики, на которых показан IL-2 сигнальный ответ в популяциях IL-2-чувствительных клеток (**ФИГ. 11A**, Treg; **ФИГ. 11B**, CD25+(высокий) Т-хелперы; **ФИГ. 11C**, NK-клетки) в МКПК человека после обработки слитыми IL-2-Fc, содержащими парные мутации, которые снижают аффинность к CD25 и димеру CD122/CD132. Человеческие МКПК обрабатывали и анализировали, как на **ФИГ. 9**. Слитые белки IL-2-Fc, включающие различные мутеины IL-2, разделены на верхние и нижние панели для ясности, как указано. Медианный уровень pSTAT5 (MFI) показан для каждой обработки в каждой популяции.

На **ФИГ. 12A-12C** представлены графики, на которых показана экспансия Treg клеток in vivo, измеренная в процентах от общих CD3+ Т-клеток у мышей Tg32, получавших IL-2-Fc H16N (**ФИГ. 12A**) или C-term N88D (**ФИГ. 12B**). Гомозиготным мышам Tg32 путем инъекции в хвостовую вену вводили указанное количество каждого слитого белка Fc IL-2 (уровни доз являются приблизительно эквимолярными). В указанный момент времени популяцию лимфоцитов профилировали Treg клетками, определенными как CD45+CD3+CD4+$CD25^{высокий}$CD127- клетки. Данные на **ФИГ. 12A** и **ФИГ. 12B** являются средним для трех мышей на группу лечения. На **ФИГ. 12C** показаны данные отдельных мышей при максимальной дозе каждого протестированного слитого белка IL-2-Fc.

На **ФИГ. 13A-13C** представлены графики, на которых показано изменение уровня CD4+ Т-хелперы, измеренное в процентах от общих CD3+ Т-клеток, у мышей Tg32, получавших IL-2-Fc H16N (**ФИГ. 13A**) или C-term N88D (**ФИГ. 13B**). Дозы мышам вводили, как на **ФИГ. 12**. CD4+ Т-хелперы были определены как CD45+CD3+CD4+ клетки, не $CD25^{высокий}$CD127-. Данные на **ФИГ. 13A** и **ФИГ. 13B** являются средним для трех мышей на группу лечения. На **ФИГ. 13C** показаны данные отдельных мышей при максимальной дозе каждого протестированного слитого белка IL-2-Fc.

На **ФИГ. 14A-14C** представлены графики, на которых показано изменение уровня CD8+ цитотоксических Т-клеток, измеренное в процентах от общих CD3+ Т-клеток, у мышей Tg32, получавших IL-2-Fc H16N (**ФИГ. 14A**) или C-term N88D (**ФИГ. 14B**). Дозы мышам вводили, как на **ФИГ. 12**. Цитотоксические Т-клетки были определены как CD45+CD3+CD8+ клетки. Данные на **ФИГ. 14A** и **ФИГ. 14B** являются средним для трех

мышей на группу лечения. На **ФИГ. 14C** показаны данные для отдельных мышей при максимальной дозе каждого протестированного слитого белка IL-2-Fc.

На **ФИГ. 15A-15C** представлены графики, на которых показано изменение уровня NK-клеток, измеренное в процентах от общих CD45+ лимфоцитов, у мышей Tg32, получавших IL-2-Fc H16N (**ФИГ. 15A**) или C-term N88D (**ФИГ. 15B**). Дозы мышам вводили, как на **ФИГ. 12**. NK-клетки были определены как CD45+CD3-CD56+ клетки. Данные на **ФИГ. 15A** и **ФИГ. 15B** являются средним для трех мышей на группу лечения. В каждом случае процент NK-клеток нормализовали для каждой мыши так, чтобы значение до лечения составило 1. На **ФИГ. 15C** показаны данные для отдельных мышей при максимальной дозе каждого протестированного слитого белка IL-2-Fc.

На **ФИГ. 16A-16B** представлены графики, на которых показана кинетика связывания гетеродимера CD122/CD132 Fc или внеклеточного домена CD25 в диапазоне концентраций со слитыми белками IL-2-Fc, содержащими только мутации V69A/Q74P (дикий тип; **ФИГ. 16A**) или инактивирующие мутации (42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P; неактивный; **ФИГ. 16B**), связанными на конце против Fc человека биосенсора Octet. Кинетику связывания использовали для оценки K_D каждого взаимодействия.

На **ФИГ. 17A-17D** представлены графики, на которых показана кинетика клиренса IL-2 Fc слитых белков у мышей. Плазму собирали у мышей, получавших, как и на **ФИГ. 12**, различные дозы, как указано, слитого белка IL-2-Fc, содержащего мутации V69A/Q74P/H16N, или C-term N88D (**ФИГ. 17A-17B**), или слитого белка IL-2-Fc, содержащего инактивирующие мутации (42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P; неактивный; **ФИГ. 17C-17D**). Количество IL-2-Fc или C-term N88D, присутствующего в каждой точке времени, измеряли с помощью ИФА с захватывающим антителом против IL-2 (R&D Systems, AF-202) и вторичным антителом против Fc человека, конъюгированным с пероксидаза хрена (Jackson ImmunoResearch 109-035-008). 100% исходного материала определяли как количество, обнаруживаемое в плазме крови через 1 час после инъекции. Следует обратить внимание на то, что ось X является категориальной, а не масштабированной по времени.

На **ФИГ. 18A-18D** показана экспансия иммунных клеток in vivo после введения дозы примерных IL-2 Fc слитых белков у гуманизированных мышей. На **ФИГ. 18A** представлена схема плана эксперимента, на которой показаны различные точки времени, в которые кровь забирали у гуманизированных мышей, получивших дозу IL-2 Fc слитых полипептидов и контрольных полипептидов. Проточную цитометрию использовали для измерения различных популяций лимфоцитов в каждой из указанных точек времени. На **ФИГ. 18B** представлена кратная экспансия регуляторных Т-клеток по оси Y для каждого IL-2 Fc слитого полипептида, и его соответствующая доза (низкая или высокая) показана по оси X. На **ФИГ. 18C** представлена кратная экспансия Т-хелперов по оси Y для каждого IL-2 Fc слитого полипептида, и его соответствующая доза (низкая или высокая) показана по оси X. На **ФИГ. 18D** представлена кратная экспансия NK-клеток по оси Y для каждого IL-2 Fc слитого полипептида, и его соответствующая доза (низкая или высокая) показана

по оси X. Исследуемые IL-2 Fc слитые полипептиды, показанные слева направо по оси X на ФИГ. 18B-18D, являются следующими: контрольное моноклональное антитело (Мотавизумаб), неактивный IL-2, мутеин IL-2 с мутацией N88D, IL-2 дикого типа, мутеин IL-2 с мутациями H16N/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO: 1007) и мутеин IL-2 с мутациями H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008).

На **ФИГ. 19A-19B** показано персистирование и эффективный полупериод существования примерных слитых белков IL-2 у мышей Tg32. На **ФИГ. 19A** представлена концентрация слитых белков IL-2 с указанными комбинациями мутаций в крови мышей по оси Y в течение дней после введения дозы по оси X. На **ФИГ. 19B** представлено сравнение полупериода существования слитого белка IL-2 с указанной комбинацией мутаций во фрагменте IL-2 с дополнительной мутацией в Fc-области или без такой мутации. Концентрация указанного слитого белка IL-2 в крови представлена по оси Y в течение дней после введения дозы по оси X.

На **ФИГ. 20** показан фармакокинетический профиль примерного слитого белка IL-2-Fc (включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с Fc N297G IgG1, аллотип m3)) у яванских макаков. Уровни слитого белка IL-2-Fc в сыворотке измеряли с течением времени у четырех обезьян (пронумерованных 3501, 3502, 3503 и 3504) после четырех еженедельных инъекций 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc.

На **ФИГ. 21A-21B** показано влияние примерного слитого белка IL-2-Fc (включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с Fc N297G IgG1, аллотип m3)) на экспансию и пролиферацию регуляторных Т-клеток у яванских макаков. На **ФИГ. 21A** представлена экспансия регуляторных Т- клеток, выраженная как кратное изменение исходного уровня (исходный уровень=до введения дозы) с течением времени после четырех еженедельных инъекций 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc. На **ФИГ. 21B** представлен процент $Ki67^+$ регуляторных Т-клеток (показатель пролиферирующих регуляторных Т-клеток), нормализованный относительно общего количества регуляторных Т-клеток в зависимости от времени после четырех еженедельных инъекций 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc.

На **ФИГ. 22A-22D** показаны влияние примерного слитого белка IL-2-Fc (включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с Fc N297G IgG1, аллотип m3)) на циркулирующие иммунные клетки у яванских макаков после четырех еженедельных инъекций 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc. На **ФИГ. 22A** представлено влияние слитого белка IL-2-Fc на количество NK-клеток в зависимости от времени, на **ФИГ. 22B** представлено влияние на цитотоксические Т-клетки с течением времени, на **ФИГ. 22C** представлено влияние на Т-хелперы в зависимости от времени, и на **ФИГ. 22D** представлено влияние на общее количество Т-клеток с течением времени. Данные показаны как кратное изменение относительно исходного уровня (исходный уровень=до введения дозы) для каждого типа клеток.

На **ФИГ. 23A-23C** показано влияние примерного слитого белка IL-2-Fc, описанного в настоящем документе, на прогрессирование заболевания в модели

системной красной волчанки на мышах, с поражением почек, сходным с волчаночным нефритом. На **ФИГ. 23A** представлена оценка протеинурии, измеряемая еженедельно у мышей после лечения 40 мкг/кг примерного слитого белка IL-2-Fc или контрольного растворителя PBS, которые вводили каждые 3 дня, начиная с 3-недельного возраста и продолжая до 18-недельного возраста. Оценка протеинурии показана на оси Y, а возраст мышей в неделях показан на оси X. На **ФИГ. 23B** представлена серия графиков, на которых показана оценка протеинурии по оси Y у отдельных мышей, получавших контрольный растворитель или примерный слитый белок IL-2-Fc, как показано по оси X. Слева направо на первой панели представлены оценки протеинурии в возрасте 11 недель, на центральной панели представлены оценки в возрасте 12 недель, а на последней панели представлены оценки в возрасте 13 недель. На **ФИГ. 23C** представлены поражения клубочков, количественно оцененные по оси Y, в конце исследования (когда мыши достигли возраста 18 недель) у отдельных мышей, получавших контрольный растворитель или примерный слитый белок IL-2-Fc, как показано по оси X.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем документе раскрыты средства на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), которые обладают одним или более структурными и/или функциональными свойствами, описанными в настоящем документе. Преимущественно, некоторые из описанных в настоящем документе средств на основе IL-2 обладают одним или больше улучшенными или требуемыми свойствами по сравнению со средством на основе IL-2, содержащим IL-2 дикого типа. Без ограничения какой-либо теорией, считается, что в одном из вариантов осуществления средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, селективно повышают активность регуляторных Т-клеток (Treg) по пути IL-2. Также предложены молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие средства на основе IL-2, векторы экспрессии, клетки-хозяева, композиции (например, фармацевтические композиции), наборы, контейнеры и способы получения средств на основе IL-2. Средства на основе IL-2 и фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут применяться (отдельно или в комбинации с другими средствами или терапевтическими методами) для лечения, предупреждения и/или диагностики нарушений и состояний, например, нарушений и состояний, связанных с активностью Т-клеток, например, нарушения или состояния, описанного в настоящем документе (например, аутоиммунного заболевания, описанного в настоящем документе).

Иммунный ответ, как правило, регулируется распознаванием специфических чужих или своих антигенов, связью между врожденными и адаптивными иммунными путями, перекрестным взаимодействием между В-клетками и Т-клетками и другими факторами. Некоторые аутоиммунные заболевания могут характеризоваться широким распознаванием аутоантигенов. Такие заболевания можно лечить с помощью терапии, которая в широком смысле усиливает процессы, которые защищают аутоантигены от атаки иммунной системы. Treg клетки представляют собой тип Т-клеток, которые

распознают аутоантигены. В ответ на антигенную стимуляцию они высвобождают иммуносупрессивные цитокины и напрямую ингибируют другие Т-клетки посредством межклеточных контактов. Нарушение активности Treg способствует развитию целого ряда аутоиммунных нарушений (например, слишком мало клеток или менее активные клетки). IL-2 представляет собой цитокин, который вызывает экспансию и активацию многих типов клеток, однако Treg, как правило, гораздо более чувствительны к IL-2, чем другие типы клеток. Было показано, что введение низких доз IL-2 связано с избирательной, устойчивой экспансией Treg-клеток in vivo и улучшение проявлений хронической реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) у значительного процента пациентов (Korethet al., N Engl J Med. 2011; 365(22): 2055-2066). В одном варианте осуществления средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, обеспечивают длительно действующий иммуномодулятор (например, иммунодепрессант) для ряда нарушений (например, аутоиммунных показаний).

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на открытии того, что средства на основе IL-2, содержащие полипептид человеческого IL-2 со специфическими комбинациями аминокислотных замен, описанных в настоящем документе, могут обладать выгодными техническими эффектами, например, повышающими стабильность средства на основе IL-2 и/или обеспечивающими селективную активацию регуляторных Т-клеток. Средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, обычно требуют CD25 для эффективной сигнализации через рецепторы IL-2, что делает их высокоселективными в отношении Treg клеток. Передача сигналов IL-2 стимулирует супрессорные функции Treg и направляет пролиферацию. Без ограничения теорией, считается, что Treg клетки, активированные средствами на основе IL-2, описанными в настоящем документе, могут ослаблять аутоиммунную активность с помощью различных механизмов.

В варианте осуществления средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, как было обнаружено, селективно связывались с регуляторными Т-клетками и активировали их при одновременном отсутствии эффекта в отношении других типов иммунных клеток (например, $CD25^{высокий}$ Т-клеток и NK-клеток). Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления аминокислотные замены, описанные в настоящем документе, придают средству на основе IL-2 способность сохранять активную конформацию и модулировать аффинность связывания средства на основе IL-2 с димерным рецептором, включающим IL-2Rβ (CD122) и IL-2Rγ (CD132), и тримерный рецептором, включающим IL-2Rα (CD25) вместе с CD122 и CD132. В варианте осуществления средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, обладают аффинностью, которая является оптимальной для селективного связывания и активации сигнализации IL-2 в регуляторных Т-клетках, что приводит к селективной активации и экспансии регуляторных Т-клеток in vitro и in vivo. Без ограничения какой-либо теорией, считается, что в варианте осуществления связывание IL-2 с рецепторами IL-2 является основным путем клиренса IL-2 in vivo. Например, средства на основе IL-2, описанные в

настоящем документе, обладающие сниженной аффинностью с димерными и тримерными рецепторами IL-2, показали увеличенный полупериод существования, что указывает на то, что снижение аффинности к рецепторам IL-2 снижает клиренс средства на основе IL-2 in vivo. Средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, такие как средства, содержащие аминокислотные замены, которые увеличивают стабильность и уменьшают аффинность к рецепторам IL-2, могут селективно активировать регуляторные Т-клетки и демонстрируют увеличенный полупериод существования in vivo. Средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, такие как средства, которые содержат мутации, которые препятствуют связыванию CD25, могут иметь улучшенный полупериод существования in vivo. В варианте осуществления средство на основе IL-2 не способствует или по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или NK-клеток in vitro и/или in vivo. Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, может иметь более широкое терапевтическое окно, чем IL-2 в низкой дозе.

Существуют различные технические эффекты, связанные с присутствием определенных наборов мутаций, описанных в настоящем документе, например, набора мутаций, включающих аминокислотную замену в положении H16, в комбинации с аминокислотными заменами в положениях V69, Q74 и C125 (например, H16L, V69A, Q74P и C125S). Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления средство на основе IL-2 (например, вариант IL-2 или слитый белок IL-2), включающее H16L, V69A, Q74P и C125S, является значительно более стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P. Например, было неожиданно обнаружено, что замены V69A и Q74P по существу не увеличивают (или практически не уменьшают) аффинность связывания средства на основе IL-2 с CD25, а скорее стабилизируют средства на основе IL-2 в активной конформации, достаточной для связывания с CD25. Без ограничения теорией, также считается, что в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее вышеуказанные мутации, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность средства на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток. Таким образом, средство на основе IL-2, включающее эти мутации, обычно является стабильным и селективно активирует регуляторные Т-клетки (Treg). Без ограничения теорией, также считается, что в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее вышеуказанные мутации, обладает сниженной или уменьшенной способностью связывания и/или аффинностью связывания с CD25, что улучшает период существования средства на основе IL-2. Без ограничения теорией, также считается, что в варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее такие мутации, по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее мутацию H16L, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122

и/или CD132 и/или увеличенной активностью и селективностью в отношении Treg по сравнению с другими типами Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают средство на основе IL-2, включающее вышеуказанные мутации, особенно подходящими для лечения нарушений и состояний, являющихся результатом патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления средство на основе IL-2 (например, вариант IL-2 или слитый белок IL-2), включающее аминокислотную замену в положении H16 в комбинации с аминокислотными заменами в положениях V69, Q74 и C125 (например, H16L, V69A, Q74P и C125S), обладает, помимо прочего, одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным средством на основе IL-2, которое не включает такие аминокислотные замены:

(i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo;

(ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD122 человека in vitro и/или in vivo;

(iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo;

(iv) уменьшенная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к гетеродимерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo;

(v) уменьшенная или сниженная (например, умеренно уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo;

(vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками);

(vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg) in vitro или in vivo; или

(viii) улучшенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

Определения

При использовании в оригинальном тексте настоящего документа артикли "a" и "an" относятся к одному или больше чем одному (например, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту артикля.

Термин "или" используется в настоящем документе для обозначения и попеременно с термином "и/или", если из контекста прямо не следует иное.

"Приблизительно" и "примерно" обычно означают приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Примерные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и более типично в пределах 5%, от заданного значения или диапазона

значений. Когда "приблизительно" или "примерно" присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что "приблизительно" или "примерно" может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне. Аналогичным образом, если "по меньшей мере", "больше чем", "не больше чем", "меньше чем", "не меньше чем" или "в пределах" присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что "по меньшей мере", "больше чем", "не больше чем", "меньше чем", "не меньше чем" или "в пределах" могут модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне. При использовании в настоящем документе диапазоны включают как верхнюю, так и нижнюю границу.

Композиции и способы, раскрытые в настоящем документе, охватывают полипептиды и нуклеиновые кислоты, имеющие указанные последовательности или последовательности, по существу идентичные или подобные им, например, последовательности, идентичные указанной последовательности по меньшей мере на 85%, 90%, 95% или выше.

В контексте аминокислотной последовательности термин "по существу идентичный" используется в настоящем документе для обозначения первой аминокислоты, которая содержит достаточное или минимальное количество аминокислотных остатков, которые: i) идентичны или ii) являются консервативными заменами выровненных аминокислотных остатков во второй аминокислотной последовательности, при этом первая и вторая аминокислотные последовательности могут иметь общий структурный домен и/или общую функциональную активность. Например, аминокислотные последовательности, которые содержат общий структурный домен, обладающий по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с референсной последовательностью, например, последовательностью, представленной в настоящем документе.

В контексте нуклеотидной последовательности термин "по существу идентичный" используется в настоящем документе для обозначения первой последовательности нуклеиновой кислоты, которая содержит достаточное или минимальное количество нуклеотидов, которые идентичны выровненным нуклеотидам во второй последовательности нуклеиновой кислоты, при этом первая и вторая нуклеотидные последовательности кодируют полипептид, обладающий общей функциональной активностью, или кодируют общий структурный домен полипептида или общую функциональную активность полипептида. Например, нуклеотидные последовательности, обладающие по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с референсной последовательностью, например, последовательностью, представленной в настоящем документе.

Термин "функциональный вариант" относится к полипептидам, которые имеют по существу идентичную аминокислотную последовательность природной последовательности или кодируются по существу идентичной нуклеотидной последовательностью и способны обладать одной или больше активностями природной

последовательности.

Вычисления гомологии или идентичности последовательности между последовательностями (термины используются в настоящем документе попеременно) производят следующим образом.

Для определения процента идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей нуклеиновых кислот, последовательности выравнивают в целях оптимального сравнения (например, для оптимального выравнивания пропуски могут быть введены в одну или обе из первой и второй аминокислотных последовательностей или последовательностей нуклеиновых кислот, при этом негомологичные последовательности можно не рассмтривать в целях сравнения). В типичном варианте осуществления длина референсной последовательности, выровненной в целях сравнения, составляет по меньшей мере 30%, например по меньшей мере 40%, 50%, 60%, например по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 100%, от длины референсной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих положениях аминокислот или положениях нуклеотидов. Если положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то в этом положении молекулы являются идентичными.

Процент идентичности между двумя последовательностями зависит от числа идентичных положений, совпавших в последовательностях, с учетом количества пропусков и длины каждого пропуска, которые нужно ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей.

Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнить с помощью математического алгоритма. В одном варианте осуществления процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями определяют с использованием алгоритма Нидлмана и Вунша (Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:444-453), который был включен в программу GAP в пакете программ GCG (доступном на сайте www.gcg.com), при использовании матрицы Blossum 62 или матрицы PAM250, веса пропуска 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и веса длины 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями определяют с использованием программы GAP в пакете программ GCG (доступном на www.gcg.com), при использовании матрицы NWSgapdna.CMP и веса пропуска 40, 50, 60, 70 или 80 и веса длины 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Одним из подходящих наборов параметров (и набором параметров, который следует использовать, если не указано иное) является матрица замен Blossum 62 со штрафом за введение пропуска 12, штрафом за продление пропуска 4 и штрафом за пропуск со сдвигом рамки считывания 5.

Процент идентичности между двумя аминокислотными или нуклеотидными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма Ю. Майерса и У. Миллера (E. Meyers and W. Miller (1989) CABIOS, 4:11-17), который был включен в

программу ALIGN (версии 2.0), при использовании таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за длину пропуска 12 и штрафа за пропуск 4.

Последовательности нуклеиновых кислот и белков, описанные в настоящем документе, могут использоваться в качестве "запрашиваемой последовательности" для проведения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации других членов семейства или родственных последовательностей. Такие поиски можно проводить с помощью программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0), описанных в Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Поиск нуклеотидов в BLAST можно проводить с использованием программы NBLAST, балл=100, длина слова=12, с получением нуклеотидных последовательностей, гомологичных нуклеиновой кислоте, описанной в настоящем документе. Поиск белков в BLAST можно проводить с использованием программы XBLAST, балл=50, длина слова=3, с получением аминокислотных последовательностей, гомологичных белковым молекулам, описанным в настоящем документе. Для получения выравниваний с пропусками в целях сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST могут использоваться параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST). См. www.ncbi.nlm.nih.gov.

При использовании в настоящем документе термин "гибридизуется в условиях низкой строгости, средней строгости, высокой строгости или очень высокой строгости" описывает условия гибридизации и промывки. Руководство по проведению реакций гибридизации можно найти в справочнике Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, который включен посредством отсылки. В этом источнике описаны водные и неводные способы, и можно использовать любой из них. Конкретные условия гибридизации, указанные в настоящем документе, являются следующими: 1) условия гибридизации с низкой строгостью в 6× растворе хлорида натрия/цитрата натрия (SSC) при температуре около 45°C с двумя последующими промывками в 0,2× SSC, 0,1% SDS по меньшей мере при 50°C (температура промывок может быть увеличена до 55°C в условиях низкой строгости); 2) условия гибридизации средней строгости в 6× SSC при температуре около 45°C с последующей одной или более промывками в 0,2× SSC, 0,1% SDS при 60°C; 3) условия гибридизации высокой строгости в 6× SSC при температуре около 45°C с последующей одной или несколькими промывками в 0,2× SSC, 0,1% SDS при 65°C; и предпочтительно 4) условия гибридизации очень высокой строгости: 0,5M фосфат натрия, 7% SDS при 65°C с последующими одной или больше промывками в 0,2× SSC, 1% SDS при 65°C. Условия очень высокой строгости 4) являются подходящими условиями и должны использоваться, если не указано иное.

Следует понимать, что молекулы, описанные в настоящем документе, могут содержать дополнительные консервативные или несущественные аминокислотные замены, которые не оказывают существенного эффекта на их функции.

Предполагается, что термин "аминокислота" охватывает все молекулы, как природные, так и синтетические, которые включают как аминогруппу, так и кислотную

функциональную группу, и могут быть включены в полимер из природных аминокислот. Примеры аминокислот включают природные аминокислоты; их аналоги, производные и аналоги; аналоги аминокислот с вариантными боковыми цепями; и все стереоизомеры любых из вышеуказанных. При использовании в настоящем документе термин "аминокислота" включает D- или L-оптические изомеры, а также пептидомиметики.

"Консервативная аминокислотная замена" представляет собой замену аминокислотного остатка аминокислотным остатком, имеющим подобную боковую цепь. В уровне техники определены семейства аминокислотных остатков, имеющих подобные боковые цепи. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотными боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

Термины "полипептид", "пептид" и "белок" (в случае одиночной цепи) используются в настоящем документе попеременно для обозначения полимеров аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и может прерываться включением неаминокислот. Термины также охватывают полимер из аминокислот, который был модифицирован; например, посредством образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидирования, ацетилирования, фосфорилирования или любых других манипуляций, таких как конъюгирование с метящим компонентом. Полипептид может быть выделен из природных источников, может быть получен с помощью рекомбинантных методов из эукариотического или прокариотического хозяина или может быть продуктом синтетических процедур.

Как известно специалистам в данной области, белковые фрагменты, функциональные белковые домены и гомологичные белки также входят в объем настоящего изобретения. Например, в настоящем документе предусмотрен любой белковый фрагмент референсного белка (что означает полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на один аминокислотный остаток короче последовательности референсного полипептида, но в остальном идентичная) длиной 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100 или больше 100 аминокислот. В другом примере любой белок, который включает фрагмент длиной приблизительно 20, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50 или приблизительно 100 аминокислот, который на приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 98% или приблизительно 100% идентичен любой из описанных в настоящем документе последовательностей, может применяться согласно изобретению. В

одном варианте осуществления белковая последовательность, применяемая согласно изобретению, включает 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше мутаций, как показано в любой из последовательностей, представленных или указанных посредством отсылки в настоящем документе.

Термины "нуклеиновая кислота", "последовательность нуклеиновой кислоты", "нуклеотидная последовательность" или "полинуклеотидная последовательность" и "полинуклеотид" используются взаимозаменяемо. Они относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, либо дезоксирибонуклеотидов, либо рибонуклеотидов или их аналогов. Полинуклеотид может быть или одноцепочечным или двухцепочечным, и в случае, если он одноцепочечный, может быть кодирующей цепью или некодирующей (антисмысловой) цепью. Полинуклеотид может включать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов может быть прервана ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть дополнительно модифицирован после полимеризации, например, путем конъюгирования с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может быть рекомбинантным полинуклеотидом или полинуклеотидом геномного, кДНК, полусинтетического или синтетического происхождения, который либо не встречается в природе, либо связан с другим полинуклеотидом в неприродной конфигурации.

Термин "выделенный" при использовании в настоящем документе относится к материалу, который удален из его исходного или естественного окружения (например, природной среды, если он является природным). Например, природный полинуклеотид или полипептид, присутствующий в живом организме, не является выделенным, однако тот же самый полинуклеотид или полипептид, отделенный в результате вмешательства человека от некоторых или всех сопутствующих материалов в природной системе, является выделенным. Такие полинуклеотиды могут быть частью вектора, и/или такие полинуклеотиды или полипептиды могут быть частью композиции, и при этом они все же будут выделенными в том смысле, что такой вектор или композиция не являются частью среды, в которой они встречаются в природе.

При использовании в настоящем документе термин "лечить" нарушение, например миелому, означает, что субъект (например, человек), который имеет нарушение, например миелому, и/или испытывает симптом нарушения, например миеломы, в одном варианте осуществления перенесет менее тяжелый симптом и/или восстановится быстрее при введении молекулы антитела, чем если бы молекулу антитела никогда не вводили. В варианте осуществления, в случае лечения миеломы, биопсия костного мозга покажет присутствие меньшего количества клональных плазматических клеток после эффективного лечения миеломы. Например, диагностический анализ обнаружит меньшее количество клональных плазматических клеток в биологическом образце субъекта после введения молекулы антитела, описанного в настоящем документе для эффективного лечения миеломы. Другие анализы, анализы мочи или анализы крови, также можно использовать для контроля лечения пациента или для обнаружения присутствия,

например уменьшения присутствия (или отсутствия), симптома миеломы после лечения миеломы у субъекта. В одном варианте осуществления при лечении миеломы уровень β2-микроглобулина (β2M) в сыворотке или моче будет снижен после эффективного лечения миеломы. Лечение может, например частично или полностью, облегчать, уменьшать, купировать, ингибировать или уменьшать тяжесть и/или снижать частоту и, необязательно, задерживать начало одного или более проявлений эффектов или симптомов, признаков и/или причин нарушения, например, миеломы. В одном варианте осуществления лечение проводят у субъекта, который не демонстрирует определенных признаков нарушения, например миеломы, и/или субъекта, у которого проявляются только ранние признаки нарушения, например, нефропатия. В одном варианте осуществления лечение проводят у субъекта, который демонстрирует один или больше установленных признаков нарушения, например, миеломы. В одном варианте осуществления лечение проводят у субъекта, у которого диагностировано нарушение, например, миелома.

При использовании в настоящем документе термин "предупреждать" нарушение, например, миелому, означает, что субъект (например, человек) с меньшей вероятностью будет иметь нарушение, например, миелому, если субъект получит молекулу антитела.

Различные аспекты композиций и способов в настоящем документе более подробно описаны ниже. Дополнительные определения приводятся по всему тексту описания.

Средства на основе IL-2

В настоящем изобретении предложены средства на основе IL-2, включающие, без ограничения, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 и конъюгаты IL-2. Например, средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, могут обладать одним или более структурными и/или функциональными свойствами, описанными в настоящем документе. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2, включающий одно или более аминокислотных изменений (например, замен), описанных в настоящем документе. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2, включающий одно или более аминокислотных изменений (например, замен), описанных в **Таблице 9**. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность, описанную в **Таблице 9**, или его часть. В варианте осуществления средство на основе IL-2 или его часть кодируются нуклеиновой кислотой, включающей нуклеотидную последовательность, описанную в настоящем документе, например, в **Таблице 10**. Одно или более аминокислотных изменений (например, замен), отдельно или в комбинации, могут придавать одно или больше требуемых биологических свойств, описанных в настоящем документе. В варианте осуществления средство на основе IL-2 может модулировать (например, повышать) пролиферацию, выживание, активацию и/или функцию Treg. В варианте осуществления модуляция является селективной или специфической в отношении Treg клеток. Например, средство на основе IL-2 способно

модулировать активность в Treg клетках, но имеет ограниченную или не имеет способности стимулировать активность в нерегуляторных Т-клетках. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает полипептид (иногда именуемый в настоящем документе как "средство на основе полипептида IL-2").

***Варианты* IL-2**

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2, например, вариант IL-2, описанный в настоящем документе.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает полипептид IL-2 (например, полипептид IL-2 человека), описанный в настоящем документе, или его функциональный фрагмент. В варианте осуществления вариант IL-2 включает одно или более аминокислотных изменений (например, замен), описанных в **Таблице 9**. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности, описанной в **Таблице 9**, или ее функционального фрагмента. В варианте осуществления вариант IL-2 кодируется нуклеиновой кислотой, включающей нуклеотидную последовательность, описанную в настоящем документе, например, в **Таблице 10**.

Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления варианты IL-2, описанные в настоящем документе, которые обладают сниженной аффинностью связывания с CD25 человека и/или CD122/CD132 человека по сравнению с человеческим IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, могут обладать улучшенной активностью и/или селективностью для связывания и активации регуляторных Т-клеток (Tregs), чем IL-2 дикого типа или другие варианты IL-2. Варианты IL-2, описанные в настоящем документе, могут быть идентифицированы, например, путем скрининга библиотеки мутантных полипептидов IL-2 для идентификации вариантов IL-2, обладающих аффинностью связывания с CD25 человека и/или CD122/CD132 человека в требуемом диапазоне.

В варианте осуществления вариант IL-2 обладает одним или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или больше) свойствами, описанными в настоящем документе, например, другими и/или улучшенными свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 включает одно или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) аминокислотных изменений (например, замен), которые обеспечивают другие и/или улучшенные свойства по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 обладает одним или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или всеми) следующими другими и/или улучшенными свойствами (например, как определено с помощью анализа, описанного в настоящем документе) по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2:

i) измененная (например, повышенная или увеличенная) экспрессия in vitro и/или in vivo;

ii) измененная (например, уменьшенная или сниженная) агрегация in vitro и/или in

vivo;

iii) измененная (например, повышенная или увеличенная) стабильность in vitro и/или in vivo;

iv) измененный (например, повышенный или увеличенный) полупериод существования in vitro и/или in vivo;

v) измененный (например, уменьшенный или сниженный) обмен и/или клиренс in vivo;

vi) измененная (например, уменьшенная или сниженная) чувствительность к протеолизу in vitro и/или in vivo;

vii) измененная (например, повышенная или увеличенная) устойчивость к протеолизу in vitro и/или in vivo;

viii) измененная (например, уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo;

ix) измененная (например, уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo;

x) измененная (например, уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с димерным рецептором IL-2, включающим CD122 человека и CD132 человека in vitro и/или in vivo;

xi) измененное (например, повышенное, увеличенное, уменьшенное, сниженное и/или селективное) связывание с Treg клетками in vitro и/или in vivo;

xii) измененная (например, повышенная, увеличенная, уменьшенная, сниженная и/или селективная) активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках in vitro и/или in vivo;

xiii) измененная (например, повышенная, увеличенная, уменьшенная, сниженная и/или селективная) способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg in vitro и/или in vivo.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, повышенную или увеличенную) экспрессию in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную экспрессию (например, в бактериальной клетке или клетке млекопитающего) по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную экспрессию (например, в бактериальной клетке или клетке млекопитающего) по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления экспрессия варианта IL-2 увеличена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления экспрессия варианта IL-2 увеличена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно 10 раз, или больше. В варианте осуществления вариант IL-2 экспрессируется на более высоком или повышенном уровне in vitro и/или in vivo, например, повышенном на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%,

приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью анализа концентрации белка. В варианте осуществления вариант IL-2 экспрессируется на более высоком или повышенном уровне, например, повышенном приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью анализа концентрации белка.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) агрегацию in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную агрегацию по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную агрегацию по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления агрегация варианта IL-2 снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления агрегация варианта IL-2 снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее вариант IL-2, описанный в настоящем документе, агрегирует на сниженном или уменьшенном уровне in vitro и/или in vivo, например, сниженном на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии), динамического светорассеяния и/или

эксклюзионной хроматографии. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее вариант IL-2, описанный в настоящем документе, агрегирует на сниженном или уменьшенном уровне, например, сниженном приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, повышенную или увеличенную) стабильность in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную стабильность по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную стабильность по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления стабильность варианта IL-2 увеличена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления стабильность варианта IL-2 увеличена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее IL-вариант, описанный в настоящем документе, имеет повышенную или увеличенную стабильность in vitro и/или in vivo, например, увеличенную на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или например, увеличился приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-

2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, кругового дихроизма или подобных спектроскопических методов, и/или анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии).

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененный (например, улучшенный или увеличенный) полупериод существования in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет улучшенный или увеличенный полупериод существования по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет улучшенный или увеличенный полупериод существования по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления полупериод существования варианта IL-2 увеличен на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления полупериод существования варианта IL-2 увеличен приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее вариант IL-2, описанный в настоящем документе, имеет улучшенный или увеличенный полупериод существования in vitro и/или in vivo, например, увеличенный на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или например, больше чем приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью ИФА, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененный (например, уменьшенный или сниженный) обмен in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенный или сниженный обмен по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенный или сниженный обмен по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления обмен варианта IL-2 уменьшен

на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления обмен варианта IL-2 уменьшен приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, приблизительно в 10 раз или больше. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее вариант IL-2, описанный в настоящем документе, имеет более низкую, уменьшенную или сниженную скорость или уровень обмена и/или клиренса in vivo, например, сниженную на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, сниженную приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью ИФА, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В варианте осуществления IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) чувствительность к протеолизу in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную чувствительность к протеолизу по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную чувствительность к протеолизу по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления чувствительность к протеолизу варианта IL-2 снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления чувствительность к протеолизу варианта IL-2 снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, повышенную или улучшенную) устойчивость к протеолизу in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или улучшенную устойчивость к протеолизу по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2

имеет повышенную или улучшенную устойчивость к протеолизу по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления устойчивость к протеолизу варианта IL-2 увеличена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления устойчивость к протеолизу варианта IL-2 увеличена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo, по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека по сравнению с человеческим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания варианта IL-2 с CD25 человека снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания варианта IL-2 с CD25 человека снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее вариант IL-2, описанный в настоящем документе, имеет уменьшенную или сниженную аффинность связывания с CD25 (например, CD25 человека), например, сниженную на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, сниженную приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, поверхностного плазмонного резонанса (например,

BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления вариант IL-2 связывается с CD25 (например, с CD25 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 5-500 пМ, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 пМ, или, например, от приблизительно 10 до приблизительно 400 пМ, от приблизительно 20 до приблизительно 300 пМ, от приблизительно 50 до приблизительно 200 пМ, от приблизительно 100 до приблизительно 150 пМ, от приблизительно 5 до приблизительно 10 пМ, например, от приблизительно 10 до приблизительно 20 пМ, от приблизительно 20 до приблизительно 30 пМ или от приблизительно 30 до приблизительно 40 пМ, например, от приблизительно 40 до приблизительно 50 пМ, от приблизительно 50 до приблизительно 60 пМ, от приблизительно 60 до приблизительно 70 пМ, от приблизительно 70 до приблизительно 80 пМ, от приблизительно 80 до приблизительно 90 пМ, от приблизительно 90 до приблизительно 100 пМ, от приблизительно 100 до приблизительно 110 пМ, от приблизительно 110 до приблизительно 120 пМ, от приблизительно 120 до приблизительно 130 пМ, от приблизительно 130 до приблизительно 140 пМ, от приблизительно 140 до приблизительно 150 пМ, от приблизительно 150 до приблизительно 200 пМ, от приблизительно 200 до приблизительно 250 пМ, от приблизительно 250 до приблизительно 300 пМ, от приблизительно 300 до приблизительно 350 пМ, от приблизительно 350 до приблизительно 400 пМ, от приблизительно 400 до приблизительно 500 пМ или, например, больше чем приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 пМ, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore)

и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления вариант IL-2 связывается с CD25 (например, CD25 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,1-10 нМ, например, приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9 или приблизительно 10 нМ, или, например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 1 до 1,5 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2 нМ, например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,3 нМ, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,4 нМ или от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,5 нМ, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,6 нМ, от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,7 нМ, от приблизительно 0,7 до приблизительно 0,8 нМ, от приблизительно 0,8 до приблизительно 0,9 нМ, от приблизительно 0,9 до приблизительно 1 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 1,5 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 3 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 4 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 4,5 нМ, от приблизительно 4,5 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 6 нМ, от приблизительно 6 до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 7 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 8 до приблизительно 9 нМ или от приблизительно 9 до приблизительно 10 нМ, или например, больше чем приблизительно 0,1, приблизительно 0,2. приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9 или приблизительно 10 нМ, например, как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания варианта IL-2 с CD132 человека

снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания варианта IL-2 с CD132 человека снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) способность связывания и/или аффинность связывания с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания варианта IL-2 с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления, способность связывания и/или аффинность связывания варианта IL-2 с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную аффинность связывания с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека), например, сниженную на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, сниженную приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-

2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления вариант IL-2 связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,2-20 нМ, например, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4. приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18 или приблизительно 20 нМ, или, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,3 нМ, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,4 нМ, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,5 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,6 нМ, от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,7 нМ, от приблизительно 0,7 до приблизительно 0,8 нМ, от приблизительно 0,8 до приблизительно 0,9 нМ, от приблизительно 0,9 до приблизительно 1 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 1,1 нМ, от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,2 нМ, от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,3 нМ, от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,4 нМ, от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,5 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 3 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 4 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 6 нМ, от приблизительно 6 до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 7 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 8 до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 9 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 10 до приблизительно 11 нМ, от приблизительно 11 до приблизительно 12 нМ, от приблизительно 12 до приблизительно 13 нМ, от приблизительно 13 до приблизительно 14 нМ, от приблизительно 14 до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 15 до приблизительно 16 нМ, от приблизительно 16 до приблизительно 17 нМ, от приблизительно 17 до приблизительно 18 нМ, от приблизительно 18 до приблизительно 19 нМ или от приблизительно 19 до приблизительно 20 нМ или, например, больше чем приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4. приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8,

приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18 или приблизительно 20 нМ, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея.

В варианте осуществления вариант IL-2 связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,2-300 нМ, например, приблизительно 0,2 нМ, приблизительно 0,5 нМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 2 нМ, приблизительно 5 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 15 нМ, приблизительно 20 нМ, приблизительно 25 нМ, приблизительно 30 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 50 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 70 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 90 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 110 нМ, приблизительно 120 нМ, приблизительно 130 нМ, приблизительно 140 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 160 нМ, приблизительно 170 нМ, приблизительно 180 нМ, приблизительно 190 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 210 нМ, приблизительно 220 нМ, приблизительно 230 нМ, приблизительно 240 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 260 нМ, приблизительно 270 нМ, приблизительно 280 нМ, приблизительно 290 нМ или приблизительно 300 нМ, или, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 0,2 нМ до приблизительно 0,5 нМ, от приблизительно 0,5 нМ до приблизительно 1 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 2 нМ до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 5 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 10 нМ до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 15 нМ до приблизительно 20 нМ, от приблизительно 20 нМ до приблизительно 25 нМ, от приблизительно 25 до приблизительно 30 нМ, от приблизительно 30 нМ до приблизительно 40 нМ, от приблизительно 40 нМ до приблизительно 50 нМ, от приблизительно 50 до приблизительно 60 нМ, от приблизительно 60 до приблизительно 70 нМ, от приблизительно 70 нМ до приблизительно 80 нМ, от приблизительно 80 нМ до приблизительно 90 нМ, от приблизительно 90 нМ до приблизительно 100 нМ, от приблизительно 100 нМ до приблизительно 110 нМ, от приблизительно 110 нМ до приблизительно 120 нМ, от приблизительно 120 нМ до приблизительно 130 нМ, от приблизительно 130 нМ до приблизительно 140 нМ, от приблизительно 140 нМ до приблизительно 150 нМ, от приблизительно 150 нМ до приблизительно 160 нМ, от приблизительно 160 нМ до приблизительно 170 нМ, от приблизительно 170 нМ до приблизительно 180 нМ, от приблизительно 180 нМ до приблизительно 190 нМ, от приблизительно 190 нМ до приблизительно 200 нМ, от приблизительно 200 нМ до приблизительно 210 нМ, от приблизительно 210 нМ до приблизительно 220 нМ, от приблизительно 220 нМ до приблизительно 230 нМ, от приблизительно 230 нМ до приблизительно 240 нМ, от приблизительно 240 нМ до приблизительно 250 нМ, от

приблизительно 250 нМ до приблизительно 260 нМ, от приблизительно 260 нМ до приблизительно 270 нМ, от приблизительно 270 нМ до приблизительно 280 нМ, от приблизительно 280 нМ до приблизительно 290 нМ или приблизительно 290 нМ до приблизительно 300 нМ или, например, больше чем приблизительно 0,2, приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20 нМ, приблизительно 25 нМ, приблизительно 30 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 50 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 70 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 90 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 110 нМ, приблизительно 120 нМ, приблизительно 130 нМ, приблизительно 140 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 160 нМ, приблизительно 170 нМ, приблизительно 180 нМ, приблизительно 190 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 210 нМ, приблизительно 220 нМ, приблизительно 230 нМ, приблизительно 240 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 260 нМ, приблизительно 270 нМ, приблизительно 280 нМ, приблизительно 290 нМ или больше чем приблизительно 300 нМ, например, как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененное (например, повышенное, увеличенное и/или селективное) связывание с Treg клетками in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенное или увеличенное связывание с Treg клетками по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективное связывание с Treg клетками по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенное или увеличенное связывание с Treg клетками по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективное связывание с Treg клетками по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления связывание с Treg клетками увеличено на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления связывание с Treg клетками увеличено приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз или больше.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, повышенную, увеличенную и/или селективную) активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективную активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет

селективную активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления активации IL-2 сигнальный путь в Treg клетках увеличен на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления активации IL-2 сигнальный путь в Treg клетках увеличен приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления вариант IL-2 селективно активирует сигнализацию IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с соотношением EC50 Т-хелперов/EC50 Treg больше чем приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500 или приблизительно 3000, или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления вариант IL-2 селективно активирует сигнализацию IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с соотношением EC50 NK-клеток/EC50 Treg больше чем, например, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500 или приблизительно 3000, или больше, или, например, больше чем 1 и приблизительно 1-2, приблизительно 2-3, приблизительно 3-4, приблизительно 4-5, больше чем 1 и приблизительно 1-10, больше чем 1 и приблизительно 1-20, больше чем 1 и приблизительно 1-30, больше чем 1 и приблизительно 1-40, больше чем 1 и приблизительно 1-50, приблизительно 2-10, приблизительно 2-20, приблизительно 2-30, приблизительно 2-40, 2-50, приблизительно 5-10, приблизительно 5-20, приблизительно 5-30, приблизительно 5-40, приблизительно 5-50, приблизительно 10-20, приблизительно 10-30, приблизительно 10-40 приблизительно 10-50, приблизительно 20-40, приблизительно 20-50, приблизительно 50-100, приблизительно 100-200, приблизительно 200-500, приблизительно 500-1000, приблизительно 1000-2000 или приблизительно 1000-3000 по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет измененную (например, повышенную, увеличенную и/или селективную) способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток in vitro и/или in vivo по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную способность

индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективную способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления вариант IL-2 имеет селективную способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток по сравнению с референсным вариантом IL-2. В варианте осуществления способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток увеличена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток увеличена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет повышенную или увеличенную активность и/или способность индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, с EC50 в отношении Treg клеток, которая ниже на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, снижена приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления вариант IL-2 имеет уменьшенную или сниженную активностью и/или способность индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, с EC50 в отношении Treg клеток, которая выше на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%,

приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%, или больше, или, например, сниженную приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз, приблизительно в 50 раз, приблизительно в 100 раз, приблизительно в 200 раз, приблизительно в 500 раз, приблизительно в 1000 раз, приблизительно в 2000 раз, приблизительно в 5000 раз, приблизительно в 10000, приблизительно в 15000 раз или приблизительно в 20000 раз, или больше, например, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления Т-хелперная клетка, описанная в настоящем документе, представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3- клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления Treg, описанная в настоящем документе, представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3+ клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления NK-клетка, описанная в настоящем документе, представляет собой CD45+CD3- клетку, которая является CD56+ и/или CD16+, например, определенную с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления NK-клетка, описанная в настоящем документе, представляет собой CD45+CD3-CD56+ клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления вариант IL-2 обладает одним или больше из таких же или по существу таких же структурных и/или функциональных свойств, как у IL-2 дикого типа или референсного варианта IL-2.

В варианте осуществления референсный вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность, обладающую приблизительно 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с вариантом IL-2, описанным в настоящем документе. В варианте осуществления референсный вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1 (IL-2 C125S). В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95% или 98% идентична по аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 и включает одно или больше (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) аминокислотных изменений (например, замен), описанных в

настоящем документе.

В рамках настоящего изобретения нумерация положений в варианте IL-2 начинается с первой аминокислоты после сигнального пептида примерного полипептида человеческого IL-2 дикого типа (WT):

MYRMQLLSCIALSLALVTNS/A1/P2/T3/S4/S5/S6/T7/K8/K9/T10/Q11/L12/Q13/L14/E15/H16/L17/L18/L19/D20/L21/Q22/M23/I24/L25/N26/G27/I28/N29/N30/Y31/K32/N33/P34/K35/L36/T37/R38/M39/L40/T41/F42/K43/F44/Y45/M46/P47/K48/K49/A50/T51/E52/L53/K54/H55/L56/Q57/C58/L59/E60/E61/E62/L63/K64/P65/L66/E67/E68/V69/L70/N71/L72/A73/Q74/S75/K76/N77/F78/H79/L80/R81/P82/R83/D84/L85/I86/S87/N88/I89/N90/V91/I92/V93/L94/E95/L96/K97/G98/S99/E100/T101/T102/F103/M104/C105/E106/Y107/A108/D109/E110/T111/A112/T113/I114/V115/E116/F117/L118/N119/R120/W121/I122/T123/F124/C125/Q126/S127/I128/I129/S130/T131/L132/T133 (SEQ ID NO: 360; Uniprot P60568; сигнальный пептид подчеркнут). Соответствующая аминокислотная последовательность без сигнального пептида показана как SEQ ID NO: 1031.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотное изменение(я) (например, замену(ы)) в положении(ях), соответствующем IL-2 человека (например, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031).

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную последовательность

A1/P2/X3/S4/S5/S6/T7/K8/K9/T10/Q11/L12/Q13/L14/E15/X16/L17/L18/L19/D20/L21/Q22/M23/I24/L25/N26/G27/X28/N29/N30/Y31/K32/N33/P34/X35/L36/T37/X38/M39/L40/T41/X42/K43/F44/Y45/M46/P47/K48/K49/A50/T51/E52/L53/K54/H55/L56/Q57/C58/L59/E60/E61/E62/L63/K64/P65/L66/E67/X68/X69/L70/N71/L72/A73/X74/S75/K76/N77/F78/H79/L80/R81/P82/R83/X84/L85/I86/X87/X88/I89/N90/V91/X92/V93/L94/E95/L96/K97/G98/S99/E100/T101/T102/F103/M104/C105/E106/Y107/A108/D109/E110/T111/A112/T113/I114/V115/E116/F117/L118/N119/R120/W121/I122/T123/F124/X125/X126/S127/I128/I129/S130/T131/L132/T133 (SEQ ID NO: 1032),

где: X3 представляет собой T или A; X16 представляет собой H, L или N; X28 представляет собой I, T или F; X35 представляет собой K или E; X38 представляет собой R, E, N или Q; X42 представляет собой F, A, K или Q; X68 представляет собой E, Q или N; X69 представляет собой V или A; X74 представляет собой Q или P; X84 представляет собой D или V; X87 представляет собой S или R; X88 представляет собой N, D, L или S; X92 представляет собой I или S; X125 представляет собой C или S; и X126 представляет собой Q, K, R или T, при условии, что вариант IL-2 не включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или 1031. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности варианта IL-2, описанной в настоящем документе.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в одном или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всех) положениях, как описано в настоящем документе. В варианте осуществления

вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в одном или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всех) положениях, выбранных из T3, H16, I28, K35, R38, F42, E68, V69, Q74, D84, S87, N88, I92, C125 или Q126.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q74. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении C125. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 или их комбинации. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положениях V69 и Q74. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену V69A. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q74P.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, I92, D84 или их комбинации. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, необязательно, где аминокислотной заменой является H16N, H16L или H16D. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену H16N. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену H16L. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену H16D.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92, необязательно, где аминокислотной заменой является I92S. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену I92S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84, необязательно, где аминокислотной заменой является D84V. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену D84V.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, R38, F42, E68 или их комбинации. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, необязательно, где аминокислотной заменой является K35E. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену K35E.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38, необязательно, где аминокислотной заменой является R38E, R38N или R38Q. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену R38N. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену R38Q.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42, необязательно, где аминокислотной заменой является F42K или F42Q. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену F42K. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену F42Q.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену): (i) в (a) положениях V69 и Q74, (b) положении K35 или (c) положениях V69, Q74 и K35; и (ii) в одном, двух или всех положениях H16, I92 или D84. В варианте осуществления вариант IL-2 дополнительно включает аминокислотное изменение (например, замену) в одном, двух или всех положениях R38, F42 или E68.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену): (i) в (a) положениях V69 и Q74, (b) положении K35 или (c) положениях V69, Q74 и K35; и (ii) в (a) одном, двух или всех положениях H16, I92 или D84; или (b) одном, двух или всех положениях R38, F42 или E68.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену): (i) в (a) положениях V69 и Q74, (b) положении K35 или (c) положениях V69, Q74 и K35; и (ii) в (a) одном, двух или всех положениях H16, I92 или D84; и (b) одном, двух или всех положениях R38, F42 или E68.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и H16, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и H16N или H16L, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16N или H16L. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16N. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16L.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение

(например, замену) в положении V69, Q74 и I92, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и I92S, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и I92S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и D84, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и D84V, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и D84V.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38Q, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38Q.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и F42, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и F42Q, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и F42Q.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38N, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38N.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38E, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену V69A, Q74P и R38E.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35 и H16, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E и H16N, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E и H16N.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35, H16 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, H16 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, H16N и R38N или R38Q, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38N или R38Q. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38N. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38Q.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, E68, S87, N88, Q126 или их комбинации.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, необязательно, где аминокислотной заменой является I28T или I28F. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену I28T. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену I28F.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68, необязательно, где аминокислотной заменой является E68Q или E68N. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену E68Q. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену E68N.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87, необязательно, где аминокислотной заменой является S87R. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену S87R.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88, необязательно, где аминокислотной заменой является N88S, N88L или N88D. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену N88S, N88L или N88D. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену N88S. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену N88L. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену N88D.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126, необязательно, где аминокислотной заменой является Q126T, Q126K или Q126R. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126T, Q126K или Q126R. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126T, Q126K или Q126R. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126T. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126K. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену Q126R.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении C125, необязательно, где аминокислотной заменой является C125S. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену C125S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотную замену T3A.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной

заменой является V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, I92 или их комбинации, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, H16N и I92S, соответственно.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16N, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74, I92 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74, I92 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, K35, V69 и Q74, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, K35E, V69A и Q74P, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, K35E, V69A и

Q74P.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, R38, V69A и Q74P, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, R38Q, V69A и Q74P, соответственно. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, R38Q, V69A и Q74P.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления вариант IL-2 включает аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S.

Существуют различные технические эффекты, связанные с присутствием определенных наборов мутаций, описанных в настоящем документе, например, набора мутаций, включающего аминокислотную замену в положении H16, в комбинации с аминокислотными заменами в положениях V69, Q74 и C125 (например, H16L, V69A, Q74P и C125S). Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления вариант IL-2, включающий вышеуказанные мутации, также обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность варианта IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток. Без ограничения теорией, также считается, что в варианте осуществления вариант IL-2, включающий вышеуказанные мутации, является значительно более стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P. Например, было неожиданно обнаружено, что замены V69A и Q74P по существу не увеличивают аффинность связывания варианта IL-2 с CD25, а скорее стабилизируют вариант IL-2 в активной структуре, достаточной для связывания с CD25. Поэтому вариант IL-2, включающий такие мутации, селективно активирует регуляторные Т-клетки (Treg) и является значительно более стабильным. Без ограничения теорией, также считается, что в варианте осуществления вариант IL-2, включающий вышеуказанные мутации, обладает уменьшенной или сниженной способностью связывания и/или аффинностью связывания с CD25, что улучшает период существования варианта IL-2. Без ограничения теорией, также считается, что в варианте осуществления вариант IL-2, включающий такие мутации, по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo. Без ограничения теорией, также считается, что в варианте осуществления вариант IL-2, включающий вышеуказанные мутации, имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и повышенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее мутацию H16L, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132 и/или повышенной активностью и селективностью в отношении Treg по сравнению с другими типами Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают вариант IL-2, включающий такие мутации, особенно подходящим для лечения нарушений и состояний, возникающих в

результате патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления вариант IL-2 (например, вариант IL-2 или слитый белок IL-2), включающий аминокислотные замены в положении H16 в комбинации с аминокислотными заменами в положениях V69, Q74 и C125 (например, H16L, V69A, Q74P, и C125S), обладает, помимо прочего, одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, не включающим аминокислотные замены: (i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD122 человека in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или сниженная аффинность варианта IL-2 к гетеродимерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках) in vitro или in vivo; или (viii) улучшенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, ID NO:6 SEQ, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002, или аминокислотной последовательности по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ними, или отличающейся от них не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 4 или аминокислотной последовательности по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 или аминокислотной последовательности по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей

идентичностью последовательности с ней, или отличающейся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 11 или аминокислотной последовательности по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающейся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1000 или аминокислотной последовательности по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающейся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1001, или аминокислотной последовательности по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающейся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1002 или аминокислотной последовательности по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающейся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из любой аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, или ее функционального фрагмента. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 4 или 5, или ее функционального фрагмента. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 4 или ее функционального фрагмента. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 или ее функционального фрагмента. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 11 или ее функционального фрагмента. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1000 или ее функционального фрагмента. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1001 или ее функционального фрагмента. В варианте осуществления вариант IL-2 включает или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1002 или ее функционального фрагмента.

Без ограничения теорией, считается что в варианте осуществления вариант IL-2, включающий или состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 или

ее функционального фрагмента, может обладать по меньшей мере одним или больше следующими выгодными свойствами: (i) обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность средства на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является значительно более стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) обладает уменьшенной или сниженной способностью связывания и/или аффинностью связывания с CD25, что улучшает период существования средства на основе IL-2; (iv) по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет сниженное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее мутацию H16L, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132 и/или увеличенной активностью и селективностью в отношении Treg по сравнению с другими типами Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают варианта IL-2, включающий или состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5, особенно подходящим для лечения нарушений и состояний, возникающих в результате патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления вариант IL-2, включающий или состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 или ее функционального фрагмента, или аминокислотной последовательности по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающейся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами, обладает, помимо прочего, одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, который не включает такие аминокислотные замены: (i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD122 человека in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или сниженная аффинность варианта IL-2 к гетеродимерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или сниженная, или по существу не измененная способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках) in vitro или in vivo; или (viii) улучшенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

Как описано далее в настоящем документе, в изобретении предложены слитые белки IL-2, комплексы IL-2 и конъюгаты IL-2, включающие вариант IL-2, описанный в настоящем документе. В варианте осуществления одно или больше других и/или улучшенных свойств, которые относят к варианту IL-2, описанному в настоящем документе, сохраняются, передаются или сообщаются слитому белку IL-2, комплексу IL-2 или IL-2. В рамках настоящего изобретения термины "вариант IL-2" и "мутеин IL-2" могут использоваться в настоящем документе попеременно.

В варианте осуществления вариант IL-2 включает полипептид (иногда именуемый в настоящем документе как "полипептид варианта IL-2"). В данном изобретении предложена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая вариант IL-2, описанный в настоящем документе, а также соответствующие векторы и клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает, без ограничения перечисленным, РНК, геномную ДНК и кДНК.

***Слитые белки* IL-2**

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, например, слитый белок IL-2, описанный в настоящем документе.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает вариант IL-2, например, вариант IL-2, описанный в настоящем документе. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает одно или больше аминокислотных изменений (например, замен), описанных в **Таблице 9**. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, описанную в **Таблице 9**, или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления вариант IL-2 кодируется нуклеиновой кислотой, включающей нуклеотидную последовательность, описанную в настоящем документе, например, в **Таблице 10**.

Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления слитые белки IL-2, описанные в настоящем документе, которые имеют сниженную аффинность связывания с CD25 человека и/или с CD122/CD132 человека по сравнению со слитым белком IL-2, включающим человеческий IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, могут обладать более высокой активностью и/или селективностью при связывании и активации регуляторных Т-клеток (Treg клеток), чем слитые белки IL-2, включающие человеческий IL-2 дикого типа или другой слитый белок IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 обладает одним или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или больше) свойствами, описанными в настоящем документе, например, другими и/или улучшенными свойствами, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает одно или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) аминокислотных изменений (например, замен), которые придают другие и/или улучшенные свойства по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 обладает одним или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12 или всеми) следующими другими и/или улучшенными свойствами (например, как определено с помощью анализа, описанного в настоящем документе) по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2:

i) измененная (например, повышенная или увеличенная) экспрессия in vitro и/или in vivo;

ii) измененная (например, уменьшенная или сниженная) агрегация in vitro и/или in vivo;

iii) измененная (например, повышенная или увеличенная) стабильность in vitro и/или in vivo;

iv) измененный (например, улучшенный или увеличенный) полупериод существования in vitro и/или in vivo;

v) измененный (например, уменьшенный или сниженный) обмен и/или клиренс in vivo;

vi) измененная (например, уменьшенная или сниженная) чувствительность к протеолизу in vitro и/или in vivo;

vii) измененная (например, повышенная или увеличенная) устойчивость к протеолизу in vitro и/или in vivo;

viii), измененная (например, уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo;

ix) измененная (например, уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo;

x) измененный (например, уменьшенная или сниженная) способность связывания и/или аффинность связывания с димерным рецептором IL-2, включающим CD122 человека и CD132 человека in vitro и/или in vivo;

xi) измененное (например, улучшенное, увеличенное, уменьшенное, сниженное и/или селективное) связывание с Treg клетками in vitro и/или in vivo;

xii) измененная (например, улучшенная, увеличенная, уменьшенная, сниженная и/или селективная) активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках in vitro и/или in vivo; или

xiii) измененная (например, улучшенная, увеличенная, уменьшеннаяя, сниженная и/или селективная) способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg in vitro и/или in vivo.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, повышенную или увеличенную) экспрессию in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную экспрессию (например, в бактериальной клетке или клетке млекопитающего) по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную экспрессию

(например, в бактериальной клетке или клетке млекопитающего) по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления экспрессия слитого белка IL-2 повышена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления экспрессия слитого белка IL-2 повышена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления слитый белок IL-2 экспрессируется на более высоком или повышенном уровне in vitro и/или in vivo, например, повышенном на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью анализа концентрации белка. В варианте осуществления слитый белок IL-2 экспрессируется на более высоком или повышенном уровне, например, повышенном приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью анализа концентрации белка.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) агрегацию in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную агрегацию по сравнению с IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную агрегацию по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления агрегация слитого белка IL-2 снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления агрегация слитого белка IL-2 снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления слитый белок IL-2 агрегирует на более низком или сниженном уровне in vitro и/или in vivo, например, сниженном на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%,

приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии. В варианте осуществления слитый белок IL-2 агрегирует на сниженном или уменьшенном уровне, например, сниженном приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии), динамического светорассеяния и/или эксклюзионной хроматографии.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, повышенную или увеличенную) стабильность in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную стабильность по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную стабильность по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления стабильность слитого белка IL-2 повышена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления стабильность слитого белка IL-2 повышена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную стабильность in vitro и/или in vivo, например, повышенную на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%,

приблизительно 100% или больше, или, например, повышенную приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, кругового дихроизма или подобных спектроскопических методов и/или анализа температуры плавления (например, с помощью флуориметрии).

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененный (например, улучшенный или увеличенный) полупериод существования in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет улучшенный или увеличенный полупериод существования по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет улучшенный или увеличенный полупериод существования по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления полупериод существования слитого белка IL-2 увеличен на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления полупериод существования слитого белка IL-2 увеличен приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет улучшенный или увеличенный полупериод существования in vitro и/или in vivo, например, увеличенный на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или например, больше чем приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или

референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью ИФА, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененный (например, уменьшенный или сниженный) обмен in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенный или сниженный обмен по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенный или сниженный обмен по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления обмен слитого белка IL-2 снижен на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления обмен слитого белка IL-2 снижен приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раза, 6 раза, 7 раза, 8 раза, 9 раз, приблизительно в 10 раз или больше. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет более низкий, уменьшенный или сниженный уровень или скорость обмена и/или клиренса in vivo, например, сниженный на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, сниженный приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью ИФА, проточной цитометрии и/или масс-спектрометрии.

В варианте осуществления слитый белок IL-2, предложенный в изобретении, включает свойство измененной (например, уменьшенной или сниженной) чувствительности к протеолизу in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную чувствительность к протеолизу по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную чувствительность к протеолизу по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления чувствительность к протеолизу слитого белка IL-2 снижена на приблизительно 1%, 5%,

10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления чувствительность к протеолизу слитого белка IL-2 снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, повышенную или увеличенную) устойчивость к протеолизу in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную устойчивость к протеолизу по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную устойчивость к протеолизу по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления устойчивость к протеолизу слитого белка IL-2 повышена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления устойчивость к протеолизу слитого белка IL-2 повышена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека по сравнению с человеческим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 с CD25 человека снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 с CD25 человека снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную аффинность связывания с CD25 (например, CD25 человека), например, сниженную на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, сниженную

приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления слитый белок IL-2 связывается с CD25 (например, с CD25 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 5-500 пМ, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 пМ, или, например, от приблизительно 10 до приблизительно 400 пМ, от приблизительно 20 до приблизительно 300 пМ, от приблизительно 50 до приблизительно 200 пМ, от приблизительно 100 до приблизительно 150 пМ, от приблизительно 5 до приблизительно 10 пМ, от приблизительно 10 до приблизительно 20 пМ, от приблизительно 20 до приблизительно 30 пМ или от приблизительно 30 до приблизительно 40 пМ, например, от приблизительно 40 до приблизительно 50 пМ, от приблизительно 50 до приблизительно 60 пМ, от приблизительно 60 до приблизительно 70 пМ, от приблизительно 70 до приблизительно 80 пМ, от приблизительно 80 до приблизительно 90 пМ, от приблизительно 90 до приблизительно 100 пМ, от приблизительно 100 до приблизительно 110 пМ, от приблизительно 110 до приблизительно 120 пМ, от приблизительно 120 до приблизительно 130 пМ, от приблизительно 130 до приблизительно 140 пМ, от приблизительно 140 до приблизительно 150 пМ, от приблизительно 150 до приблизительно 200 пМ, от приблизительно 200 до приблизительно 250 пМ, от приблизительно 250 до приблизительно 300 пМ, от приблизительно 300 до приблизительно 350 пМ, от приблизительно 350 до приблизительно 400 пМ, от приблизительно 400 до приблизительно 500 пМ или, например, больше чем приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20,

приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 пМ, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления слитый белок IL-2 связывается с CD25 (например, с CD25 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,1-10 нМ, например, приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9 или приблизительно 10 нМ, или, например, от приблизительно 0,2 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 1 до 1,5 нМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,3 нМ, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,4 нМ или от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,5 нМ, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,6 нМ, от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,7 нМ, от приблизительно 0,7 до приблизительно 0,8 нМ, от приблизительно 0,8 до приблизительно 0,9 нМ, от приблизительно 0,9 до приблизительно 1 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 1,5 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 2,5 до приблизительно 3 нМ, от приблизительно 3,5 до приблизительно 4 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 4,5 нМ, от приблизительно 4,5 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 6 нМ, от приблизительно 6 до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 7 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 8 до приблизительно 9 нМ или от приблизительно 9 до приблизительно 10 нМ, или, например, больше чем приблизительно 0,1, приблизительно 0,2. приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9 или приблизительно 10 нМ, например, как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 с CD132 человека снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 с CD132 человека снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, уменьшенную или сниженную) способность связывания и/или аффинность связывания с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, снижена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления способность связывания и/или аффинность связывания слитого белка IL-2 с димерным рецептором IL-2 человека, включающим CD122 человека и CD132 человека, снижена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененное (например, повышенное, увеличенное и/или селективное) связывание с Treg клетками in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенное или увеличенное связывание с Treg клетками по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2

имеет селективное связывание с Treg клетками по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенное или увеличенное связывание с Treg клетками по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективное связывание с Treg клетками по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления связывание с Treg клетками увеличено на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления связывание с Treg клетками увеличено приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 обладает уменьшенной или сниженной аффинностью связывания с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека), например, сниженной на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, сниженной приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея, поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления слитый белок IL-2 связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,2-20 нМ, например, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15,

приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18 или приблизительно 20 нМ, или, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,3 нМ, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,4 нМ, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,5 нМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,6 нМ, от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,7 нМ, от приблизительно 0,7 до приблизительно 0,8 нМ, от приблизительно 0,8 до приблизительно 0,9 нМ, от приблизительно 0,9 до приблизительно 1 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 1,1 нМ, от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,2 нМ, от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,3 нМ, от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,4 нМ, от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,5 нМ, от приблизительно 1,5 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 3 нМ, от приблизительно 3 до приблизительно 4 нМ, от приблизительно 4 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 5 до приблизительно 6 нМ, от приблизительно 6 до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 7 до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 8 до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 9 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 10 до приблизительно 11 нМ, от приблизительно 11 до приблизительно 12 нМ, от приблизительно 12 до приблизительно 13 нМ, от приблизительно 13 до приблизительно 14 нМ, от приблизительно 14 до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 15 до приблизительно 16 нМ, от приблизительно 16 до приблизительно 17 нМ, от приблизительно 17 до приблизительно 18 нМ, от приблизительно 18 до приблизительно 19 нМ или от приблизительно 19 до приблизительно 20 нМ, или например, больше чем приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4. приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18 или приблизительно 20 нМ, например, как определено с помощью дрожжевого поверхностного дисплея.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 связывается с гетеродимером CD122/CD132 (например, гетеродимером CD122/CD132 человека) с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) приблизительно 0,2-300 нМ, например, приблизительно 0,2 нМ, приблизительно 0,5 нМ, приблизительно 1 нМ, приблизительно 2 нМ, приблизительно 5 нМ, приблизительно 10 нМ, приблизительно 15 нМ, приблизительно 20 нМ, приблизительно 25 нМ, приблизительно 30 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 50 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 70 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 90 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 110 нМ, приблизительно 120 нМ, приблизительно 130 нМ, приблизительно 140 нМ,

приблизительно 150 нМ, приблизительно 160 нМ, приблизительно 170 нМ, приблизительно 180 нМ, приблизительно 190 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 210 нМ, приблизительно 220 нМ, приблизительно 230 нМ, приблизительно 240 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 260 нМ, приблизительно 270 нМ, приблизительно 280 нМ, приблизительно 290 нМ или приблизительно 300 нМ, или, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2 до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 0,2 нМ до приблизительно 0,5 нМ, от приблизительно 0,5 нМ до приблизительно 1 нМ, от приблизительно 1 до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 2 нМ до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 5 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 10 нМ до приблизительно 15 нМ, от приблизительно 15 нМ до приблизительно 20 нМ, от приблизительно 20 нМ до приблизительно 25 нМ, от приблизительно 25 до приблизительно 30 нМ, от приблизительно 30 нМ до приблизительно 40 нМ, от приблизительно 40 нМ до приблизительно 50 нМ, от приблизительно 50 до приблизительно 60 нМ, от приблизительно 60 до приблизительно 70 нМ, от приблизительно 70 нМ до приблизительно 80 нМ, от приблизительно 80 нМ до приблизительно 90 нМ, от приблизительно 90 нМ до приблизительно 100 нМ, от приблизительно 100 нМ до приблизительно 110 нМ, от приблизительно 110 нМ до приблизительно 120 нМ, от приблизительно 120 нМ до приблизительно 130 нМ, от приблизительно 130 нМ до приблизительно 140 нМ, от приблизительно 140 нМ до приблизительно 150 нМ, от приблизительно 150 нМ до приблизительно 160 нМ, от приблизительно 160 нМ до приблизительно 170 нМ, от приблизительно 170 нМ до приблизительно 180 нМ, от приблизительно 180 нМ до приблизительно 190 нМ, от приблизительно 190 нМ до приблизительно 200 нМ, от приблизительно 200 нМ до приблизительно 210 нМ, от приблизительно 210 нМ до приблизительно 220 нМ, от приблизительно 220 нМ до приблизительно 230 нМ, от приблизительно 230 нМ до приблизительно 240 нМ, от приблизительно 240 нМ до приблизительно 250 нМ, от приблизительно 250 нМ до приблизительно 260 нМ, от приблизительно 260 нМ до приблизительно 270 нМ, от приблизительно 270 нМ до приблизительно 280 нМ, от приблизительно 280 нМ до приблизительно 290 нМ или от приблизительно 290 нМ до приблизительно 300 нМ, или, например, больше чем приблизительно 0,2, приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20 нМ, приблизительно 25 нМ, приблизительно 30 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 50 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 70 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 90 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 110 нМ, приблизительно 120 нМ, приблизительно 130 нМ, приблизительно 140 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 160 нМ, приблизительно 170 нМ, приблизительно 180 нМ, приблизительно 190 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 210 нМ, приблизительно 220 нМ, приблизительно 230 нМ, приблизительно 240 нМ, приблизительно 250 нМ,

приблизительно 260 нМ, приблизительно 270 нМ, приблизительно 280 нМ, приблизительно 290 нМ или больше чем приблизительно 300 нМ, например, как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса (например, BiaCore) и/или интерферометрии биослоя (например, связывания Octet).

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененное (например, повышенное, увеличенное и/или селективное) связывание с Treg клетками in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенное или увеличенное связывание с Treg клетками по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективное связывание с Treg клетками по сравнению с IL-2 (например, человеческим IL-2 дикого типа). В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенное или увеличенное связывание с Treg клетками по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективное связывание с Treg клетками по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления связывание с Treg клетками повышено на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления связывание с Treg клетками повышено приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, повышенную, увеличенную и/или селективную) активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективную активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективную активацию сигнального пути IL-2 в Treg клетках по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках повышена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках повышена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 селективно активирует сигнализацию IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с соотношением EC50 Т-хелперов/EC50 Treg больше чем приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3,

приблизительно 4, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500 или приблизительно 3000, или больше, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 селективно активирует сигнализацию IL-2 в регуляторных Т-клетках in vitro и/или in vivo, например, с соотношением EC50 NK-клеток/EC50 Treg больше чем, например, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500 или приблизительно 3000, или больше, или, например, больше чем 1 и приблизительно 1-2, приблизительно 2-3, приблизительно 3-4, приблизительно 4-5, больше чем 1 и приблизительно 1-10, больше чем 1 и приблизительно 1-20, больше чем 1 и приблизительно 1-30, больше чем 1 и приблизительно 1-40, больше чем 1 и приблизительно 1-50, приблизительно 2-10, приблизительно 2-20, приблизительно 2-30, приблизительно 2-40, 2-50, приблизительно 5-10, приблизительно 5-20, приблизительно 5-30, приблизительно 5-40, приблизительно 5-50, приблизительно 10-20, приблизительно 10-30, приблизительно 10-40 приблизительно 10-50, приблизительно 20-40, приблизительно 20-50, приблизительно 50-100, приблизительно 100-200, приблизительно 200-500, приблизительно 500-1000, приблизительно 1000-2000 или приблизительно 1000-3000, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет измененную (например, повышенную, увеличенную и/или селективную) способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток in vitro и/или in vivo по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективную способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет повышенную или увеличенную способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 имеет селективную способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или

пролиферацию Treg клеток по сравнению с референсным слитым белком IL-2. В варианте осуществления способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток повышена на приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или приблизительно 100%, или больше. В варианте осуществления способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток повышена приблизительно в 0,5 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или приблизительно в 10 раз, или больше.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 обладает повышенной или увеличенной активностью и/или способностью индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, имеет EC50 в отношении Treg клеток, которая ниже на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100% или больше, или, например, снижена приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 обладает уменьшенной или сниженной активностью и/или способностью индуцировать или стимулировать активность регуляторных Т-клеток, например, имеет EC50 в отношении Treg клеток, которая выше на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100% или больше, или например, снижена приблизительно в 0,5 раза, приблизительно в 1 раз, приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 2,5 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 3,5 раза, приблизительно в 4 раза, приблизительно в 4,5 раза, приблизительно в 5 раз,

приблизительно в 5,5 раз, приблизительно в 6 раз, приблизительно в 6,5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 7,5 раз, приблизительно в 8 раз, приблизительно в 8,5 раз, приблизительно в 9 раз, приблизительно в 9,5 раз, приблизительно в 10 раз, приблизительно в 50 раз, приблизительно в 100 раз, приблизительно в 200 раз, приблизительно в 500 раз, приблизительно в 1000 раз, приблизительно в 2000 раз, приблизительно в 5000 раз, приблизительно в 10000, приблизительно в 15000 раз или приблизительно в 20000 раз, или больше, например, по сравнению со слитым белком IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или референсным слитым белком IL-2, например, как определено с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления Т-хелперная клетка, описанная в настоящем документе, представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3- клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления Treg, описанная в настоящем документе, представляет собой CD45+CD3+CD4+Foxp3+ клетку, например, определеную с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления NK-клетка, описанная в настоящем документе, представляет собой CD45+CD3- клетку, которая является CD56+ и/или CD16+, например, определенную с помощью проточной цитометрии. В варианте осуществления NK-клетка, описанная в настоящем документе, представляет собой CD45+CD3-CD56+ клетку, например, определенную с помощью проточной цитометрии.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 обладает одним или больше такими же или по существу такими же структурными и/или функциональными свойствами, что и слитый белок IL-2, включающий IL-2 дикого типа, или референсный слитый белок IL-2.

В варианте осуществления референсный слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, обладающую приблизительно 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности со слитым белком IL-2, описанным в настоящем документе. В варианте осуществления референсный слитый белок IL-2 включает вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95% или 98% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57 и включает одно или больше (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) аминокислотных изменений (например, замен), описанных в настоящем документе.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает полипептид IL-2 (например, полипептид IL-2 человека), описанный в настоящем документе. В варианте осуществления слитый белок IL-2 кодируется нуклеиновой кислотой, включающей нуклеотидную последовательность, описанную в настоящем документе.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в одном или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всех) положениях в IL-2, как описано в настоящем документе. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в одном или

более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или всех) положениях, выбранных из T3, H16, I28, K35, R38, F42, E68, V69, Q74, D84, S87, N88, I92, C125 или Q126 в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q74 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I92 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении C125 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126 в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69 и/или Q74 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положениях V69 и Q74 в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену V69A в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q74P в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, I92, D84 или их комбинации в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, необязательно, где аминокислотной заменой является H16N, H16L или H16D, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену H16N в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену H16L в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену H16D в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение

(например, замену) в положении в I92, необязательно, где аминокислотной заменой является I92S в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену I92S в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84, необязательно, где аминокислотной заменой является D84V в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену D84V в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, R38, F42, E68 или их комбинации в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, необязательно, где аминокислотной заменой является K35E в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену K35E в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38, необязательно, где аминокислотной заменой является R38E, R38N или R38Q, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену R38N в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену R38Q в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42, необязательно, где аминокислотной заменой является F42K или F42Q в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену F42K в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену F42Q в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену): (i) в (a) положениях V69 и Q74, (b) положении K35 или (c) положениях V69, Q74 и K35; и (ii) в одном, двух или всех положениях H16, I92 или D84, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 дополнительно включает аминокислотное изменение (например, замену) в одном, двух или всех положениях R38, F42 или E68, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену): (i) в (a) положениях V69 и Q74, (b) положении K35 или (c) положениях V69, Q74 и K35; и (ii) в (a) одном, двух или всех положениях H16, I92 или D84; или (b) одном, двух или всех положениях R38, F42 или E68, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену): (i) в (a) положениях V69 и Q74, (b) положении K35 или (c) положениях V69, Q74 и K35; и (ii) в (a) одном, двух или всех положениях H16, I92 или D84; и (b) одном, двух или всех положениях R38, F42 или E68, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и H16, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и H16N или H16L, соответственно, в IL-2. В варианте

осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16N или H16L, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16N, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и H16L, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и I92, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и I92S, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и I92S, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и D84, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и D84V, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и D84V, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38Q, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38Q, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и F42, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и F42Q, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и F42Q, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38N, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и R38N, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38E, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену V69A, Q74P и R38E, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35 и H16, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E и H16N, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E и H16N, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35, H16 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, H16 и R38, необязательно, где

аминокислотной заменой является V69A, Q74P, H16N и R38N или R38Q, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38N или R38Q, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38N, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P, H16N и R38Q, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, E68, S87, N88, Q126 или их комбинации, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, необязательно, где аминокислотной заменой является I28T или I28F в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену I28T в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену I28F в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68, необязательно, где аминокислотной заменой является E68Q или E68N в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену E68Q в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену E68N в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87, необязательно, где аминокислотной заменой является S87R в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену S87R в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88, необязательно, где аминокислотной заменой является N88S, N88L или N88D, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену N88S, N88L или N88D, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену N88S в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену N88L в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену N88D в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126, необязательно, где аминокислотной заменой является Q126T, Q126K или Q126R, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126T, Q126K или Q126R, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126T, Q126K или Q126R, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126T в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126K в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену Q126R в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение

(например, замену) в положении C125 в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является C125S. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену C125S в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3 в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную замену T3A в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и C125, в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и C125S, соответственно. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, I92, в IL-2, или их комбинации, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, H16N и I92S, в IL-2, соответственно.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является H16N, V69A, Q74P и C125S, в IL-2, соответственно. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16N, V69A, Q74P и C125S в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74 и C125, в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P и C125S, в IL-2, соответственно. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, V69, Q74, I92 и C125, в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, в IL-2, соответственно. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74 и C125, в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, V69A, Q74P и C125S, в IL-2, соответственно. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P и C125S, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, V69, Q74 и C125, в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S, в IL-2, соответственно. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S. В варианте осуществления слитый белок IL-2

включает аминокислотные замены T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, V69, Q74, I92 и C125, в IL-2, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S, в IL-2, соответственно. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, K35, V69 и Q74, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, K35E, V69A и Q74P, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, K35E, V69A и Q74P, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, R38, V69A и Q74P, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, R38Q, V69A и Q74P, соответственно, в IL-2. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, R38Q, V69A и Q74P, в IL-2.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, в IL-2.

Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, может обладать по меньшей мере одним или больше следующими выгодными свойствами: (i) обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность средства на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является значительно более стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) обладает уменьшенной или сниженной способностью связывания и/или аффинностью связывания с CD25, что улучшает период существования средства на основе IL-2; (iv) по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее мутацию H16L, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132 и/или увеличенной активностью и селективностью в отношении Treg по сравнению с другими типами Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Такие свойства делают вариант IL-2, включающий аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, особенно подходящими для лечения нарушений и состояний, возникающих в результате патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий

аминокислотные замены H16L, V69A, Q74P и C125S, обладает, помимо прочего, одним или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным вариантом IL-2, не включающим аминокислотные замены: (i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD122 человека in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или сниженная аффинность варианта IL-2 с гетеродимерным рецептором IL-2, состоящим из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимером CD122/CD132 человека) in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или сниженная, или по существу не измененная способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках) in vitro или in vivo; или (viii) улучшенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ними, или отличающуюся от них не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает вариант IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1000 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1001 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1002 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или 5, или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1000 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1001 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1002 или ее функциональный фрагмент.

Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или ее функциональный фрагмент, может обладать по меньшей мере одним или больше следующими выгодными свойствами: (i) обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность средства на основе IL-2

в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является значительно более стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) обладает уменьшенной или сниженной способностью связывания и/или аффинностью связывания с CD25, что улучшает период существования средства на основе IL-2; (iv) по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; и/или (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее мутацию H16L, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132 и/или увеличенной активностью и селективностью в отношении Treg клеток по сравнению с другими типами Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, особенно подходящим для лечения нарушений и состояний, возникающих в результате патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами, обладает, помимо прочего, одним или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным слитым белком IL-2, не включающим такие аминокислотные замены: (i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD122 человека in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или сниженная аффинность слитого белка IL-2 к гетеродимерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека), in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или сниженная, или по существу не измененная способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках) in vitro или in vivo; или (viii) повышенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

В варианте осуществления слитые белки IL-2, описанные в настоящем документе, включают Fc-область, например, Fc-область, содержащую одну или более мутаций, описанных в настоящем документе, и/или обладающую одним или более структурными

или функциональными свойствами, описанными в настоящем документе. Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления, Fc-области, описанные в настоящем документе, могут уменьшать (например, предотвращать) почечный клиренс и/или удлинять полупериод существования средств на основе IL-2 (например, посредством FcRn).

При использовании в настоящем документе термин "слитый белок" относится к белку, включающему два или больше белковых или пептидных компонентов. Два или больше белковых или пептидных компонентов могут быть получены из разных источников или могут кодироваться разными генами. Слитый белок иногда также называют химерным белком. Fc-слитый белок (также известный как Fc химерный слитый белок, Fc-Ig, химерный слитый белок на основе Ig или белок с Fc-меткой) может включать Fc-область иммуноглобулина (например, Fc-область, описанную в настоящем документе), соединенную (например, слитую) с белком или пептидом. Fc-область может быть соединена (например, генетически слита) с белком или пептидом напрямую или не напрямую, например, через линкер. В варианте осуществления Fc-область происходит из Fc-области IgG, например, IgG человека, например, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В варианте осуществления Fc-область происходит из Fc-области IgG1, например, IgG1 человека.

Слитый белок IL-2 может включать вариант IL-2 (например, вариант IL-2, описанный в настоящем документе) или его функциональный фрагмент, соединенный (например, слитый) с белком или пептидом. В варианте осуществления слитый белок IL-2 является слитым белком IL-2-Fc, например, дополнительно включающим Fc-область иммуноглобулина (например, Fc-область, описанную в настоящем документе), соединенную (например, слитую) с полипептидом IL-2 (например, вариантом IL-2, описанным в настоящем документе) или его функциональным фрагментом. В варианте осуществления слитый белок IL-2 не является слитым белком IL-2-Fc, например, слитым вариантои IL-2, описанныи в настоящем документе, или его функциональным фрагментом, соединенным (например, слитым) с белком или пептидом, отличным от Fc-области IgG, например, IgG человека, например, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, ID NO:68 SEQ, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO:93, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, 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, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130 или SEQ ID NO: 131, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную

последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244, или SEQ ID NO: 245, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 282 или SEQ ID NO: 283, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 320 или SEQ ID NO: 321, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 324,

SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 336, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 358 или SEQ ID NO: 359, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 1004, SEQ ID NO: 1005, SEQ ID NO: 1006, SEQ ID NO: 1007, SEQ ID NO: 1008, SEQ ID NO: 1009, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1004 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1005 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1006 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1007 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами. В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004-1009 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1007 или 1008, или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1004 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1005 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1006 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1007 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1009 или ее функциональный фрагмент.

Без ограничения теорией, также считается, что в варианте осуществления, слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент, может обладать по меньшей мере одним или больше следующими выгодными свойствами: (i) обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132, что увеличивает активность и селективность средства на основе IL-2 в отношении регуляторных Т-клеток (Treg) по сравнению с другими типами Т-клеток; (ii) является значительно более стабильным, например, благодаря присутствию стабилизирующих мутаций V69A и Q74P; (iii) обладает уменьшенную или сниженную способность связывания и/или аффинность связывания с CD25, что улучшает период существования средства на основе IL-2; (iv) по существу не способствует экспансии, активации, выживанию и/или пролиферации эффекторных Т-клеток и/или естественных киллерных (NK) клеток in vitro и/или in vivo; (v) имеет уменьшенное неправильное дисульфидное спаривание и улучшенную стабильность, например, благодаря присутствию мутации C125S; и/или (vi) имеет уменьшенную эффекторную функцию, например, в результате сниженного гликозилирования Fc из-за N297G мутации в Fc-области. В варианте осуществления средство на основе IL-2, включающее мутацию H16L, обладает сниженной аффинностью связывания с CD122 и/или CD132 и/или повышенной активностью и селективностью в отношении Treg по сравнению с другими типами Т-клеток, по сравнению со средством на основе IL-2, включающим другие мутации H16. Эти свойства делают слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008, особенно подходящим для лечения нарушений и состояний, возникающих в результате патологических иммунных ответов, таких как аутоиммунные

заболевания.

Таким образом, в варианте осуществления слитый белок IL-2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислотами, обладает, помимо прочего, одним или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или всеми) следующими свойствами по сравнению с IL-2 дикого типа или референсным слитым белком IL-2, не включающим такие аминокислотные замены: (i) повышенная или увеличенная стабильность in vitro или in vivo; (ii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD122 человека in vitro и/или in vivo; (iii) уменьшенная или сниженная способность связывания и/или аффинность связывания с CD132 человека in vitro и/или in vivo; (iv) уменьшенная или сниженная аффинность слитого белка IL-2 к гетеродимерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека (т.е. гетеродимеру CD122/CD132 человека), in vitro и/или in vivo; (v) уменьшенная или сниженная, или по существу не измененная способность связывания и/или аффинность связывания с CD25 человека in vitro и/или in vivo; (vi) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); (vii) селективная активация сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках) in vitro или in vivo; (viii) улучшенная или увеличенная способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток; или (ix) уменьшенная или сниженная эффекторная функция.

В варианте осуществления слитый белок IL-2 включает, от N-конца к С-концу, вариант IL-2, описанный в настоящем документе и Fc-область (например, Fc-область, описанную в настоящем документе). В варианте осуществления слитый белок дополнительно включает линкер (например, линкер, описанный в настоящем документе) между вариантом IL-2 и Fc-областью. В варианте осуществления слитая конструкция IL-2 образует димер, например, гомодимер.

В варианте осуществления слитый белок включает один или больше сайтов гликозилирования или является гликозилированным. В другом варианте осуществления слитый белок не содержит сайт гликозилирования или не гликозилирован.

В варианте осуществления единственными аминокислотами в слитом белке являются канонические аминокислоты. В варианте осуществления слитый белок включает природные аминокислоты; аналоги, производные и их конгенеры; аналоги аминокислот, имеющие различные боковые цепи; и/или все стереоизомеры любых из предыдущих. Слитый белок может включать D- или L- оптические изомеры аминокислот и пептидомиметики.

В аспекте настоящего изобретения предложен способ получения слитого белка IL-2, раскрытого в настоящем документе. Слитые белки IL-2, описанные в настоящем

документе, могут быть получены любым подходящим методом рекомбинантных ДНК. В варианте осуществления способ включает культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую слитый белок IL-2, при условиях, которые обеспечивают продукцию слитого белка. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает выделение или очистку слитого белка IL-2. В еще одном варианте осуществления способ дополнительно включает оценку эффективности слитого белка IL-2 в клеточном анализе или в модели на животных. В еще одном другом варианте осуществления способ дополнительно включает введение слитого белка IL-2 субъекту, например, человеку.

В настоящем изобретении предложена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая слитый белок IL-2, описанный в настоящем документе, а также соответствующие векторы и клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает, без ограничения, РНК, геномную ДНК и кДНК.

***Комплексы* IL-2**

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает комплекс IL-2, например, комплекс IL-2, описанный в настоящем документе. В варианте осуществления комплекс IL-2 представляет собой иммунный комплекс IL-2/антитела против IL-2 (ic IL-2).

Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления комплексы IL-2, такие как иммунные комплексы IL-2/антитела против IL-2, могут потенцировать биологическую активность IL-2 in vivo. Например, действие IL-2 на клетки (например, Treg клетки) можно модулировать путем связывания IL-2 в комплекс с различными мАт, которые специфично связывают IL-2. Механизмы могут включать, например, удлинение полупериода существования цитокина в кровотоке. В зависимости от клона антитела IL-2, ic IL-2 может селективно стимулировать, например, CD25высокий клетки (например, иммунные комплексы IL-2/JES6-1) или CD122высокий клетки (например, иммунные комплексы IL-2/S4B6). Например, иммунные комплексы IL-2/JES6-1 с высокой селективностью стимулируют регуляторные Т-клетки, при этом они могут применяться для трансплантаций и при лечении аутоиммунных заболеваний. В качестве еще одного примера иммунные комплексы IL-2/S4B6 могут обладать высокой стимулирующей активностью в отношении NK-клеток и CD8+ Т-клеток памяти, и могут заменять обычный IL-2 в иммунотерапии рака.

В варианте осуществления комплекс IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящем документе. В варианте осуществления комплекс IL-2 включает одно или более аминокислотных изменений (например, замен), описанных в **Таблице 9**. В варианте осуществления комплекс IL-2 включает аминокислотную последовательность, описанную в **Таблице 9**, или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления комплекс IL-2 включает молекулу антитела против IL-2. В варианте осуществления комплекс IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и молекулу антитела против IL-2. В варианте осуществления молекула антитела против IL-2 связывается с вариантом

IL-2. В варианте осуществления молекула антитела против IL-2 способна связываться с вариантом IL-2 и IL-2 дикого типа. В варианте осуществления вариант IL-2 включает одну или больше мутаций, описанных в настоящем документе. В варианте осуществления одна или больше мутаций не снижают или по существу не снижают связывание варианта IL-2 с молекулой антитела против IL-2.

В варианте осуществления комплекс IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления комплекс IL-2 модулирует (например, стимулирует) одну или больше активностей Т-клеток. В варианте осуществления комплекс IL-2 стимулирует CD25высокий клетки. В варианте осуществления комплекс IL-2 стимулирует Treg клетки. В варианте осуществления комплекс IL-2 стимулирует CD122высокий клетки. В варианте осуществления комплекс IL-2 стимулирует NK-клетки и/или CD8+ Т-клетки памяти. В варианте осуществления комплекс IL-2 селективно стимулирует CD25высокий клетки по сравнению с CD122высокий клетками. В варианте осуществления комплекс IL-2 селективно стимулирует CD122высокий клетки по сравнению с CD25высокий клетками. В варианте осуществления комплекс IL-2 селективно стимулирует Treg клетки по сравнению с NK-клетками и/или CD8+ Т-клетками памяти. В варианте осуществления комплекс IL-2 селективно стимулирует NK-клетки и/или CD8+ Т-клетки памяти по сравнению с Treg клетками.

Примеры молекул антител против IL-2, подходящие для применения, описаны, например, в публикации международной заявки WO 2016/164937, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

При использовании в настоящем документе термин "молекула антитела" относится к белку, например, цепи иммуноглобулина или ее фрагменту, включающему по меньшей мере одну последовательность вариабельного домена иммуноглобулина. Термин "молекула антитела" включает, например, полноразмерные зрелые антитела и антигенсвязывающие фрагменты антител. Например, молекула антитела может включать последовательность вариабельного домена тяжелой (H) цепи (сокращенно именуемого в настоящем документе VH) и последовательность вариабельного домена легкой (L) цепи

(сокращенно именуемого в настоящем документе VL). В другом примере молекула антитела включает две последовательности вариабельного домена тяжелой (H) цепи и две последовательности вариабельного домена легкой (L) цепи с формированием, таким образом, двух антигенсвязывающих участков, таких как Fab, Fab', F(ab')2, Fc, Fd, Fd', Fv, одноцепочечные антитела (scFv, например), антитела из одного вариабельного домена, диатела (Dab) (бивалентные и биспецифичные) и химерные (например, гуманизированный) антитела, которые могут быть получены в результате модификации целых антител или антител, синтезированных de novo при использовании технологий рекомбинантных ДНК. Такие функциональные фрагменты антител сохраняют способность селективно связываться со своим соответствующим антигеном или рецептором. Антитела и фрагменты антител могут происходить из любого класса антител, в том числе, без ограничения, IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, и из любого субкласса (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) антител. Молекулы антител могут быть моноклональными или поликлональными. Молекула антитела также может быть человеческим, гуманизированным, CDR-перевитым или созданным in vitro антителом. Молекула антитела может содержать константную область тяжелой цепи, выбранную, например, из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Молекула антитела также может содержать легкую цепь, выбранную, например, из каппа или лямбда. Термин "иммуноглобулин" (Ig) в настоящем документе используется попеременно с термином "антитело".

Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из VL, VH, CL и CH1 доменов; (ii) F(ab')2-фрагмент, бивалентный фрагмент, включающий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидной связью в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из VH и CH1 доменов; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из VL и VH доменов одного плеча антитела, (v) фрагмент диатела (dAb), состоящий из VH домена; (vi) верблюдовый или камелизированный вариабельный домен; (vii) одноцепочечный Fv (scFv), см., например, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883); (viii) однодоменное антитело. Эти фрагменты антител могут быть получены с помощью любого подходящего способа, в том числе нескольких стандартных методов, известных специалистам в данной области, и такие фрагменты можно подвергнуть скринингу на пригодность так же, как и интактные антитела.

Термин "антитело" включает интактные молекулы, а также их функциональные фрагменты. Константные области антител могут быть изменены, например, подвергнуты мутации, с целью изменения свойств антитела (например, увеличения или уменьшения одного или более из: связывания Fc-рецептора, гликозилирования антитела, количества остатков цистеина, эффекторной клеточной функции или функции комплемента).

Молекула антитела может быть одноцепочечным антителом. Одноцепочечное антитело (scFV) может быть рекомбинантным (см., например, Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80; и Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52). Одноцепочечное антитело может быть димеризировано или мультимеризовано с получением

многовалентных антител, обладающих специфичностью к разным эпитопам одного и того же белка-мишени.

Молекулы антител, раскрытые в настоящем документе, также могут быть однодоменными антителами. Однодоменные антитела могут включать антитела, определяющие комплементарность области которых являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, без ограничения перечисленными, антитела из тяжелой цепи, антитела, естественно лишенные легких цепей, однодоменные антитела, которые получены из обычных 4-цепочечных антител, рекомбинантные антитела и однодоменные каркасы, полученные не из антител. Однодоменные антитела могут быть любыми известными в данной области или любыми будущими однодоменными антителами. Однодоменные антитела могут быть получены из организмов любых видов, включающих, без ограничения, мышь, человека, верблюда, ламу, рыбу, акулу, козу, кролика и крупный рогатый скот. Согласно некоторым аспектам однодоменное антитело является природным однодоменным антителом, известным как антитело из тяжелых цепей, не имеющее легких цепей. Такие однодоменные антитела описаны, например, в WO 94/04678. Для ясности такой вариабельный домен, полученный из антитела из тяжелых цепей, естественно лишенного легкой цепи, известен в настоящем документе как VHH или нанотело, чтобы его можно было отличить от обычного VH их четырехцепочечных иммуноглобулинов. Такая молекула VHH может быть получена из антител, вырабатываемых у видов верблюдовых (Camelidae), например, у верблюда, ламы, одногорбого верблюда, альпаки и гуанако. Другие виды, помимо верблюдовых, могут продуцировать антитела из тяжелых цепей, естественно лишенные легкой цепи; такие VHH также рассматриваются.

Области VH и VL могут быть подразделены на области гипервариабельности, называемые "определяющими комплементарность областями" (CDR), чередующиеся с более консервативными областями, называемыми "каркасными областями" (FR или FW). Термины "определяющая комплементарность область" и "CDR" при использовании в настоящем документе относятся к последовательностям аминокислот в вариабельных областях антитела, которые придают антигенную специфичность и аффинность связывания. При использовании в настоящем документе термины "каркас", "FW" и "FR" используются взаимозаменяемо.

Протяженность каркасной области и CDR-областей были точно определены с помощью ряда методов (см. Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917, а также определение AbM, используемое в программе моделирования антител AbM Oxford Molecular. См. в общем, например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. B: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)).B варианте осуществления используются следующие определения: определение AbM для CDR1 вариабельного домена тяжелой цепи и определения Кэбата для других CDR-областей. В одном варианте осуществления

определения Кэбата используются для всех CDR-областей. Кроме того, варианты осуществления, описанные в отношении CDR-областей согласно Кэбату или AbM, также могут быть реализованы с использованием гипервариабельных петель Чотиа. Каждый VH и VL обычно включает три CDR-области и четыре FR-области, расположенные от N-конца к С-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

При использовании в настоящем документе термин "последовательность вариабельного домена иммуноглобулина" относится к аминокислотной последовательности, которая может формировать структуру вариабельного домена иммуноглобулина. Например, последовательность может включать всю или часть аминокислотной последовательности природного вариабельного домена. Например, последовательность может включать или может не включать одну, две или больше N- или С-концевых аминокислот, или может включать другие изменения, которые совместимы с формированием белковой структуры.

Термин "антигенсвязывающая область" относится к части молекулы антитела, которая содержит детерминанты, которые формируют интерфейс, который связывается с антигеном или его эпитопом. Что касается белков (или миметиков белков), антигенсвязывающая область обычно включает одну или больше петель (по меньшей мере, например, из четырех аминокислот или миметиков аминокислот), которые образуют область контакта, которая связывается с антигеном. Как правило, антигенсвязывающая область молекулы антитела включает по меньшей мере одну или две CDR-области и/или гипервариабельные петли, или, что более типично, по меньшей мере три, четыре, пять или шесть CDR-областей и/или гипервариабельных петель.

Термины "конкурирует" или "перекрестно конкурирует" попеременно используются в настоящем документе для обозначения способности молекулы антитела нарушать связывание другой молекулы антитела с мишенью. Нарушение связывания может быть прямым или опосредованным (например, в результате аллостерической модуляции молекулы антитела или мишени). Степень, в которой молекула антитела способна препятствовать связыванию другой молекулы антитела с мишенью, и, следовательно, можно ли говорить, что она конкурирует, может быть определена с помощью анализа конкурентного связывания, например, анализа FACS, ИФА или анализа BIACORE. В одном варианте осуществления конкурентный анализ связывания представляет собой количественный конкурентный анализ. В одном варианте осуществления первая молекула антитела конкурирует за связывание мишени со второй молекулой антитела, если связывание первой молекулы антитела с мишенью снижается на 10% или больше, например, на 20% или больше, 30% или больше, 40% или больше, 50% или больше, 55% или больше, 60% или больше, 65% или больше, 70% или больше, 75% или больше, 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше, 98% или больше, 99% или больше в анализе конкурентного связывания (например, конкурентном анализе, описанном в настоящем документе).

Термины "моноклональное антитело" или "композиция моноклонального антитела"

при использовании в настоящем документе относятся к препарату молекул антитела одного молекулярного состава. Композиция моноклонального антитела демострирует одну специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. Моноклональное антитело может быть получено с применением технологии гибридом или способов, в которых не используется технология гибридом (например, рекомбинантных способов).

"По существу человеческий" белок является белком, который не вызывает ответ нейтрализирующих антител, например, ответ человеческих антител против мышиных белков (HAMA). HAMA может быть проблематичным во многих обстоятельствах, например, если молекулу антитела вводят неоднократно, например, при лечении хронического или рецидивирующего патологического состояния. Ответ HAMA может сделать многократное введение антитела потенциально неэффективным из-за возрастающего клиренса антитела из сыворотки (см., например, Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother. 32:180-190 (1990)), а также из-за потенциальных аллергических реакций (см., например, LoBuglioet al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)).

Молекула антитела может быть поликлональным или моноклональным антителом. В варианте осуществления антитело может быть получено рекомбинантно, например, получено с помощью любых подходящих методов фагового дисплея или комбинаторных методов.

Различные методы фагового дисплея и комбинаторные методы для создания антител известны в данной области (как описано, например, в следующих публикациях: Ladner et al., патент США 5,223,409; Kang et al., Международная публикация WO 92/18619; Dower et al., Международная публикация No. WO 91/17271; Winter et al., Международная публикация WO 92/20791; Markland et al., Международная публикация WO 92/15679; Breitling et al., Международная публикация WO 93/01288; McCafferty et al., Международная публикация WO 92/01047; Garrard et al., Международная публикация WO 92/09690; Ladner et al., Международная публикация WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum AntibodHybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; и Barbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством отсылок).

В варианте осуществления молекула антитела представляет собой полностью человеческое антитело (например, антитело, полученное в мыши, которая была генетически модифицирована для продукции антитела с последовательности иммуноглобулина человека) или нечеловеческое антитело, например, антитело грызуна (мыши или крысы), козы, примата (например, обезьяны), верблюда. В варианте осуществления нечеловеческое антитело является антителом грызуна (мышиным или крысиным антителом). Способы получения антител грызунов известны в уровне техники.

Человеческие моноклональные антитела могут быть созданы с использованием

трансгенных мышей, несущих человеческие гены иммуноглобулина, а не систему мыши. Спленоциты этих трансгенных мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, используют для получения гибридом, секретирующих человеческие мАт со специфичной аффинностью к эпитопам человеческого белка (см., например, Wood et al. Международная заявка WO 91/00906, Kucherlapati et al. PCT publication WO 91/10741; Lonberg et al. Международная заявка WO 92/03918; Kay et al. Международная заявка 92/03917; Lonberget al. 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuaillon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326).

Антитело может быть таким, в котором вариабельная область или ее часть, например, CDR-области, создана в нечеловеческом организме, например, крысы или мыши. В изобретение включены химерные, CDR-перевитые и гуманизированные антитела. В изобретение включены антитела, созданные в нечеловеческом организме, например, крысы или мыши, и затем модифицированные, например, в вариабельной каркасной или константной области, для снижения антигенности у человека.

Химерные антитела могут быть получены любым подходящим методом рекомбинантных ДНК. Несколько таких методов известны в уровне техники (см. Robinson et al., Международная патентная публикация PCT/US86/02269; Akira, et al., Европейская заявка на патент 184,187; Taniguchi, M., Европейская заявка на патент 171,496; Morrison et al., Европейская заявка на патент 173,494; Neuberger et al., Международная заявка WO 86/01533; Cabillyet al. патент США 4,816,567; Cabilly et al., Европейская заявка на патент 125,023; Betteret al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimuraet al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; и Shaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559).

В гуманизированном антителе или антителе с перевитыми CDR по меньшей мере одна или две, но обычно все три CDR-области реципиента (тяжелой и/или легкой цепей иммуноглобулина) будут заменены CDR-областью донора. В антителе может быть заменена по меньшей мере часть нечеловеческих CDR, или только некоторые из CDR могут быть заменены нечеловеческими CDR. Необходимо заменить только такое количество CDR, которое необходимо для связывания гуманизированного антитела с липополисахаридом. В одном варианте осуществления донором будет антитело грызуна, например, антитело крысы или мыши, а реципиентом будет человеческий каркас или консенсусный человеческий каркас. Как правило, иммуноглобулин, дающий CDR-области, называется "донором", а иммуноглобулин, дающий каркас, называется "акцептором". В одном варианте осуществления донорный иммуноглобулин является нечеловеческим иммуноглобулином (например, грызуна). Акцепторный каркас обычно представляет собой природный (например, человеческий) каркас или консенсусный каркас, или последовательность, которая идентична ему приблизительно на 85% или

выше, например, на 90%, 95%, 99% или выше.

При использовании в настоящем документе термин "консенсусная последовательность" относится к последовательности, сформированной из наиболее часто присутствующих аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей (см., например, Winnaker, From Genes to Clones, Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). В семействе белков каждое положение в консенсусной последовательности занимает аминокислота, наиболее часто присутствующая в этом положении в семействе. Если две аминокислоты встречаются одинаково часто, в консенсусную последовательность может быть включена любая из них. "Консенсусный каркас" относится к каркасной области в консенсусной последовательности иммуноглобулина.

Антитело может быть гуманизировано любым подходящим способом, причем некоторые такие способы известны в данной области (см., например, публикации Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214, и US 5,585,089, US 5,693,761 и US 5,693,762 (Queen et al.), содержание которых настоящим включено посредством отсылок).

Гуманизированные или CDR-перевитые антитела могут быть получены путем CDR-графтинга или замены CDR-областей, где одна, две или все CDR-области цепи иммуноглобулина могут быть заменены. См., например, патент США 5,225,539; Jones et al. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol.141:4053-4060; Winter US 5,225,539, содержание которых настоящим прямо включено посредством отсылок. Уинтер описывает способ CDR-графтинга, который может использоваться при получении гуманизированных антител (заявка на патент Великобритании GB 2188638A, поданная 26 марта 1987 года; Winter US 5,225,539, содержание которых прямо включено посредством отсылок).

Также предложены гуманизированные антитела, в которых определенные аминокислоты были заменены, удалены или добавлены. Критерии подбора аминокислот из донора описаны, например, в US 5,585,089, например, колонки 12-16 US 5,585,089, содержание которых настоящим включено посредством отсылок. Другие методы гуманизации антител описаны в заявке Padlan et al. EP 519596 A1, опубликованной 23 декабря 1992 года.

В варианте осуществления молекула антитела содержит константную область тяжелой цепи, выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2 (например, IgG2a), IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную, например, из (например, человеческих) константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В другом варианте осуществления молекула антитела содержит константную область легкой цепи, выбранную, например, из (например, человеческих) константных областей каппа или лямбда легкой цепи. Константная область может быть изменена, например, подвергнута мутации, с целью изменения свойств молекулы антитела (например, увеличения или уменьшения одного или более из: связывания Fc-рецептора,

гликозилирования антитела, количества остатков цистеина, эффекторной клеточной функции и/или функции комплемента). В варианте осуществления молекула антитела имеет эффекторную функцию и может связывать комплемент. В другом варианте осуществления молекула антитела не рекрутирует эффекторные клетки или не связывает комплемент. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела обладает сниженной или не обладает способностью связывать Fc-рецептор. Например, это может быть изотип или субтип, фрагмент или другой мутант, который не поддерживает связывание с Fc-рецептором, например, имеет мутантную или удаленную область связывания Fc-рецептора.

В варианте осуществления константная область молекулы антитела изменена. Способы изменения константной области антитела известны в уровне техники. Молекулы антител с измененной функцией, например, измененной аффинностью к эффекторному лиганду, такому как FcR на клетке, или компоненту C1 комплемента могут быть получены путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка в константной части антитела другим остатком (см., например, EP 388,151 A1, патент США 5,624,821 и патент США 5,648,260, содержание которых настоящим включено посредством отсылок). Также предусмотрены мутации аминокислот, которые стабилизируют структуру антитела, такие как S228P (номенклатура EU, S241P в номенклатуре Кэбата) в IgG4 человека. Может быть описан аналогичный тип изменений, которые, в случае применения в отношении иммуноглобулина мышиных или других видов, будут уменьшать или устранять эти функции.

В варианте осуществления единственными аминокислотами в молекуле антитела являются канонические аминокислоты. В варианте осуществления молекула антитела включает природные аминокислоты; их аналоги, производные и конгенеры; аналоги аминокислот, имеющие вариантные боковые цепи; и/или все стереоизомеры любых из предыдущего. Молекула антитела может включать D- или L- оптические изомеры аминокислот и пептидомиметики.

Полипептид молекулы антитела, описанной в настоящем документе, может быть линейным или разветвленным, он может включать модифицированные аминокислоты и может прерываться неаминокислотами. Молекула антитела также может быть модифицирована; например, посредством образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидирования, ацетилирования, фосфорилирования или любой другой манипуляции, такой как конъюгирование с метящим компонентом. Полипептид может быть выделен из природных источников, может быть продуцирован рекомбинантными методами из эукариотического или прокариотического хозяина или может быть продуктом синтетических процедур.

Молекула антитела, описанная в настоящем документе, может использоваться самостоятельно в неконъюгированной форме или может быть связана с веществом, например, токсином или другой молекулой (например, терапевтическим лекарственным средством; испускающим радиацию соединением; молекулами растительного, грибкового

или бактериального происхождения; или биологическим белком (например, белковым токсином), или частицей (например, рекомбинантной вирусной частицей, например, посредством вирусного белка оболочки). Например, молекула антитела может быть связана с радиоактивным изотопом, таким как источник α-, β- или γ-излучения или источник β- и γ-излучения.

Молекула антитела может быть дериватизирована или соединена с другой функциональной молекулой (например, другим пептидом или белком). При использовании в настоящем документе "дериватизированная" молекула антитела является молекулой антитела, которая была модифицирована. Способы дериватизации включают, без ограничения, добавление флуоресцентной молекулы, радионуклида, токсина, фермента или аффинного лиганда, такого как биотин. Таким образом, предполагается, что молекулы антитела могут включать дериватизированные и иным образом модифицированные формы антител, описанных в настоящем документе, включая молекулы иммуноадгезии. Например, молекула антитела может быть функционально соединена (путем химического сшивания, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иным способом) с одной или больше другими молекулярными единицами, такими как другое антитело (например, биспецифичное антитело или диатело), детектируемое вещество, токсин, фармацевтическое средство и/или белок или пептид, который может опосредовать ассоциацию антитела или части антитела с другой молекулой (такой как коровая область стрептавидина или полигистидиновая метка).

Некоторые типы дериватизированной молекулы антитела получают при сшивании двух или больше антител (одного типа или разных типов, например, создавая биспецифичные антитела). Подходящие сшивающие агенты включают такие, которые являются гетеробифункциональными, имеющими две разных реакционноспособных группы, которые разделены подходящим спейсером (например, сложный эфир м-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимида), или гомобифункциональными (например, дисукцинимидилсуберат). Такие линкеры можно приобрести у Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

Полезные детектируемые вещества, с помощью которых молекула антитела против денге может быть дериватизирована (или помечена) с целью включения флуоресцентных соединений, различных ферментов, простетических групп, люминесцентных материалов, биолюминесцентных материалов, испускающих флуоресценцию атомов металлов, например, европия (Eu) и другие лантаноидов, и радиоактивных материалов (описанных ниже). Примеры флуоресцентных детектируемых веществ включают флуоресцеин, флуоресцеин-изотиоцианат, родамин, 5-диметиламин-1-нафталинсульфонилхлорид, фикоэритрин и т.п. Антитело также может быть дериватизировано детектируемыми ферментами, такими как щелочная фосфатаза, пероксидаза хрена, β-галактозидаза, ацетилхолинэстераза, глюкозооксидаза и т.п. Если антитело дериватизировано детектируемым ферментом, его обнаруживают путем добавления дополнительных реагентов, которые фермент использует для продукции поддающегося обнаружению

продукта реакции. Например, в случае присутствия детектируемого вещества пероксидазы хрена, добавление перекиси водорода и диаминобензидина приводит к образованию цветного продукта реакции, который можно обнаружить. Молекула антитела также может быть дериватизирована простетической группой (например, стрептавидином/биотином и авидином/биотином). Например, антитело может быть дериватизировано биотином и обнаружено с помощью непрямого измерения связывания авидина или стрептавидина. Примеры подходящих флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеин-изотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин-флуоресцеин, дансилхлорид или фикоэритрин; пример люминесцентного материала включает люминол; и примеры биолюминесцентных материалов включают люциферазу, люциферин и экворин.

Молекулы меченых антител могут использоваться, например, в диагностических и/или экспериментальных целях в ряде контекстов, в том числе для: (i) выделения заданного антигена с помощью стандартных методов, такими как аффинная хроматография или иммунопреципитация; (ii) обнаружения заданного антигена (например, в клеточном лизате или супернатанте клеток) для оценки представленности и профиля экспрессии белка; (iii) для мониторирования уровней белка в тканях в рамках процедуры клинического исследования, например, для определения эффективности данной схемы лечения.

Молекула антитела может быть конъюгирована с другой молекулярной единицей, обычно с меткой или терапевтическим (например, противомикробным (например, антибактериальным или бактерицидным), иммуномодулирующим, иммуностимулирующим, цитотоксическим или цитостатическим) средством или молекулой. Радиоактивные изотопы могут использоваться в диагностических или терапевтических применениях. Радиоактивные изотопы, которые могут быть связаны с молекулами антител, включают, без ограничения ими, источники α-, β- или γ-излучения или источники β- и γ-излучения. Такие радиоактивные изотопы включают, помимо прочего, иод (^{131}I или ^{125}I), иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодим, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi), индий (^{111}In), технеций (^{99}mTc), фосфор (^{32}P), родий (^{188}Rh), серу (^{35}S), углерод (^{14}C), тритий (^{3}H), хром (^{51}Cr), хлор (^{36}Cl), кобальт (^{57}Co или ^{58}Co), железо (^{59}Fe), селен (^{75}Se) или галлий (^{67}Ga). Радиоизотопы, используемые в качестве терапевтических средств, включают иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодим, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi) и родий (^{188}Rh). Радиоизотопы, используемые в качестве меток, например, для применения в диагностике, включают иод (^{131}I или ^{125}I), индий (^{111}In), технеций (^{99}mTc), фосфор (^{32}P), углерод (^{14}C) и тритий (^{3}H) или один или более терапевтических изотопов, перечисленных выше.

В аспекте изобретения предложен способ получения комплекса IL-2, описанного в настоящем документе. Способ включает, например, контакт варианта IL-2, описанного в настоящем документе, с молекулой антитела против IL-2 (например, молекулой антитела против IL-2, которая связывается с вариантом IL-2), с получением в результате комплекса

IL-2. В варианте осуществления способ дополнительно включает оценку эффективности комплекса IL-2 in vitro, ex vivo или in vivo.

В настоящем изобретении предложена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая комплекс IL-2 (или его часть), описанный в настоящем документе, а также соответствующие векторы и клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает, без ограничения, РНК, геномную ДНК и кДНК.

***Конъюгаты* IL-2**

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает конъюгат, например, конъюгат IL-2, описанный в настоящем документе.

В варианте осуществления конъюгат IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и фрагмент, не относящийся к IL-2. В варианте осуществления конъюгат IL-2 включает одно или больше аминокислотных изменений (например, замен), описанных в **Таблице 9**. В варианте осуществления конъюгат IL-2 включает аминокислотную последовательность, описанную в **Таблице 9**, или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления фрагмент, не относящийся к IL-2, включает молекулу антитела, например, молекулу антитела, описанную в настоящем документе. В варианте осуществления фрагмент, не относящийся к IL-2, включает полимер, например, простое полиэфирное соединение. В варианте осуществления простое полиэфирное соединение включает полиэтиленгликоль (ПЭГ). В варианте осуществления фрагмент, не относящийся к IL-2, включает цитокин. Вариант IL-2 может быть соединен с не относящимся к IL-2 фрагментом напрямую или не напрямую, например, через линкер. В варианте осуществления конъюгат IL-2 представляет собой слитый белок IL-2.

В варианте осуществления конъюгат IL-2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

В варианте осуществления конъюгат IL-2 представляет собой иммуноконъюгат, например, включающий молекулу антитела. В варианте осуществления вариант IL-2 соединен с молекулой антитела ковалентной связью. В варианте осуществления вариант IL-2 соединен с молекулой антитела пептидной связью. В варианте осуществления вариант IL-2 и молекула антитела образуют слитый белок. В варианте осуществления

слитый белок включает линкер между вариантом IL-2 и молекулой антитела (например, тяжелой цепью, легкой цепью или обеими цепями). В варианте осуществления вариант IL-2 соединен с молекулой антитела непептидной связью. В варианте осуществления вариант IL-2 не соединен с молекулой антитела непептидной связью.

В варианте осуществления вариант IL-2 соединен со скелетом молекулы антитела. В другом варианте осуществления вариант IL-2 соединен с боковой цепью молекулы антитела. В варианте осуществления молекула антитела соединена со скелетом варианта IL-2. В варианте осуществления молекула антитела соединена с боковой цепью варианта IL-2.

В варианте осуществления два или больше (например, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или больше) вариантов IL-2 соединены с молекулой антитела. В варианте осуществления четыре варианта IL-2 соединены с молекулой антитела. Например, варианты IL-2 могут быть одинаковыми, или по меньшей мере некоторые варианты IL-2 отличаются друг от друга. В варианте осуществления вариант IL-2 соединен с молекулой антитела в бивалентной конфигурации. В другом варианте осуществления вариант IL-2 соединен с молекулой антитела в тетравалентной конфигурации.

В варианте осуществления конъюгат IL-2 получают путем ферментативного синтеза. Например, конъюгаты IL-2 могут быть получены путем химического синтеза варианта IL-2, экспрессии молекулы антитела и ферментативного лигирования варианта IL-2 с молекулой антитела. В варианте осуществления достигается эффективность реакции 90% или больше, например, 92% или больше, 95% или больше, 97% или больше, или 99% или больше. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает очистку ADC. В варианте осуществления выход составляет 60% или больше (например, 70% или больше, 75% или больше, 80% или больше, 90% или больше или 95% или больше) после очистки.

В аспекте изобретения предложена комбинация: (a) иммуноконъюгата, включающего первую молекулу антитела, обладающую сниженной эффекторной функцией, и варианта IL-2, описанного в настоящем документе, и (b) второй молекулы антитела, обладающей повышенной эффекторной функцией, для применения при лечении нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем документе.

В варианте осуществления сниженная эффекторная функция первого антитела включает уменьшенное связывание с активирующим Fc-рецептором, сниженную ADCC, сниженную ADCP, сниженную CDC, сниженную секрецию цитокинов или комбинацию этого. В варианте осуществления сниженная эффекторная функция является сниженным связыванием с активирующим Fc-рецептором, например, Fc-рецептором человека. В варианте осуществления активирующий Fc-рецептор представляет собой Fcγ-рецептор. В варианте осуществления активирующий Fc-рецептор представляет собой FcγRIIIa, FcγRI или FcγRIIa. В варианте осуществления сниженная эффекторная функция включает сниженную ADCC. В варианте осуществления сниженная эффекторная функция включает сниженное связывание с активирующим Fc-рецептором и сниженную ADCC.

В варианте осуществления первая молекула антитела включает одну или более аминокислотных мутаций (например, замен) в Fc-области, как описано в настоящем документе. В варианте осуществления первая молекула антитела включает аминокислотную замену в положении P329 тяжелой цепи иммуноглобулина. В варианте осуществления аминокислотная замена включает P329A или P329G, например, P329G. В варианте осуществления молекула антитела включает дополнительную аминокислотную замену в положении S228, E233, L234, L235, N297, P331, или их комбинации, тяжелой цепи иммуноглобулина. В варианте осуществления дополнительная аминокислотная замена включает S228P, E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D, P331S или их комбинацию. В конкретном варианте антитело включает аминокислотные замены в положениях P329, L234 и L235 тяжелой цепи иммуноглобулина. В варианте осуществления аминокислотные замены включают L234A, L235A и P329G (LALA P329G).

В варианте осуществления первая молекула антитела направлена на антиген, презентированный на опухолевой клетке или в окружении опухолевой клетки. В варианте осуществления первое антитело направлено на антиген, выбранный из Белка активации фибробластов (FAP), A1 домена тенасцина-C (A1 TNC), A2 домена тенасцина-C (A2 TNC), экстра-домена B фибронектина (EDB), раково-эмбрионального антигена (РЭА) и меланома-ассоциированного хондроитинсульфат протеогликана (MCSP).

В варианте осуществления повышенная эффекторная функция второй молекулы антитела включает повышенное связывание с активирующим Fc-рецептором, повышенную ADCC, повышенную ADCP, повышенную CDC, повышенную секрецию цитокинов или комбинацию этого. В варианте осуществления повышенная эффекторная функция включает повышенное связывание с активирующим Fc-рецептором. В варианте осуществления активирующий Fc-рецептор представляет собой FcγRIIIa, FcγRI или FcγRIIa. В варианте осуществления повышенная эффекторная функция включает повышенную ADCC. В варианте осуществления повышенная эффекторная функция включает повышенное связывание с активирующим Fc-рецептором и повышенную ADCC.

В варианте осуществления вторая молекула антитела включает одну или больше аминокислотных мутаций (например, замен) в Fc-области. В варианте осуществления вторая молекула антитела включает модификацию гликозилирование в Fc-области. В варианте осуществления модификация гликозилирование в Fc-области включает увеличенный процент нефукозилированных олигосахаридов в Fc-области (например, увеличенный по меньшей мере до 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%) по сравнению с молекулой немодифицированного антитела. В варианте осуществления модификация включает увеличенный процент симметрично разветвленных олигосахаридов в Fc-области (например, увеличенный по меньшей мере до 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%), по сравнению с молекулой немодифицированного антитела. В варианте осуществления модификация гликозилирование в Fc-области

включает увеличенный процент симметрично разветвленных, нефукозилированных олигосахаридов в Fc-области (например, увеличенный по меньшей мере до 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%) по сравнению с молекулой немодифицированного антитела.

В варианте осуществления вторая молекула антитела направлена на антиген, презентированный на опухолевой клетке. В варианте осуществления вторая молекула антитела направлена на антиген, выбранный из CD20, рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), HER2, HER3, рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R), c-Met, содержащего CUB-домен белка 1 (CDCP1), раково-эмбрионального антигена (CEA) и меланома-ассоциированного хондроитинсульфат протеогликана (MCSP).

В варианте осуществления заболевание представляет собой нарушение, поддающееся лечению путем стимуляции эффекторной функции клетки, например, рак. В аспекте изобретения предложена композиция, включающая: (a) иммуноконъюгат, включающий первую молекулу антитела, обладающую сниженной эффекторной функцией, и вариант IL-2, описанный в настоящем документе, (b) вторую молекулу антитела, обладающую повышенной эффекторной функцией, и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

Рецепторы IL-2

Средства на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящем документе, могут связываться с рецептором IL-2 (IL-2R) и/или модулировать одну или больше функций, связанных с IL-2R.

IL-2R представляет собой гетеротримерный белок, экспрессирующийся на поверхности некоторых иммунных клеток, таких как лимфоциты, который связывает и отвечает на IL-2. Рецептор IL-2, как правило, имеет три формы, образуемые различными комбинациями трех разных цепей: α (альфа) (также известная как IL-2Rα, CD25 или Tac-антиген), β (бета) (также известная как IL-2Rβ или CD122) и γ (гамма) (также известная как IL-2Rγ, γc, общая гамма-цепь или CD132).

Цепи IL-2R экспрессируются отдельно и по-разному на различных типах клеток и могут собираться в разных комбинациях и порядках с образованием низко, средне и высокоаффинных IL-2R. IL-2Rα связывает IL-2 с низкой аффинностью; IL-2Rβ и IL-2Rγ вместе образуют комплекс, который связывает IL-2 со средней аффинностью (например, на Т-клетках памяти и NK-клетках); и IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rγ вместе образуют комплекс, который связывает IL-2 с высокой аффинностью (например, на активированных Т-клетках и регуляторных Т-клетках).

IL-2Rβ и IL-2Rγ образуют комплекс с Янус-киназой 1 (JAK1) и Янус-киназа 3 (JAK3), соответственно. Связывание IL-2 к IL-2R может активировать JAK1/JAK2 и инициировать внутриклеточную нижестоящую сигнализацию, например, путь MAP-киназы, путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) или путь JAK-STAT (Liao et al., CurrOpin Immunol. 2011; 23(5): 598-604; Malek and Castro. Immunity. 2010; 33(2): 153-165).

IL-2R играет важную роль в иммунной системе, толерантности и иммунитете. Например, взаимодействие между IL-2 и IL-2R способствует дифференцировке некоторых незрелых Т-клеток в регуляторные Т-клетки и дифференцировке Т-клеток в эффекторныеТ-клетки и в Т-клетки памяти. Взаимодействие между IL-2 и IL-2R также связано с аутоиммунными заболеваниями, инфекциями и клеточно-опосредованным иммунитетом.

В аспекте изобретения предложены средства на основе IL-2, включающие вариант IL-2, описанный в настоящем документе, который обладает измененной аффинностью связывания с IL-2R, например, одним, двумя или всеми из IL-2Rα, IL-2Rβ или IL-2Rγ. Например, вариант IL-2 может иметь одно или больше (например, два, три, четыре, пять или больше) аминокислотных изменений (например, замен или мутаций), связанных со взаимодействием между IL-2 и IL-2R, например, одним, двумя или всеми из IL-2Rα, IL-2Rβ или IL-2Rγ.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rα. В варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2. В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rβ. В варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rβ снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2. В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rγ. В варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rγ снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rα и измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rβ. В варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше, и аффинность связывания с IL-2Rβ снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше. В варианте осуществления аффинности связывания с IL-2Rα и IL-2Rβ снижены на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rα и измененной (например,

сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rγ. В варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше, и аффинность связывания с IL-2Rγ снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше. В варианте осуществления аффинности связывания с IL-2Rα и IL-2Rγ снижены на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rβ и измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rγ. В варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rβ снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше, и аффинность связывания с IL-2Rγ снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше. В варианте осуществления аффинности связывания с IL-2Rβ и IL-2Rγ снижены на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 обладает измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rα, измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rβ и измененной (например, сниженной) аффинностью связывания с IL-2Rγ. В варианте осуществления аффинность связывания с IL-2Rα снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше, аффинность связывания с IL-2Rβ снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше, и аффинность связывания с IL-2Rγ снижена на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше. В варианте осуществления аффинности связывания с IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rγ снижены на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

В варианте осуществления аффинность связывания средства на основе IL-2, предложенного в изобретении, с любым из IL-2Rα, IL-2Rβ или IL-2Rγ снижена, но не отсутствует. Например, снижение может варьировать от приблизительно 10% до приблизительно 90%, например, от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 60%, от приблизительно 10% до приблизительно 50% или от приблизительно 50% до приблизительно 90% по сравнению со средством на основе IL-2, включающим IL-2 дикого типа, или средством на основе IL-2, включающим референсный вариант IL-2.

Fc-область

В настоящем изобретении предложены средства на основе IL-2 (например,

варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), включающие Fc-область или ее фрагмент, например, Fc-область или ее фрагмент (например, функциональный фрагмент), описанные в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и Fc-область, описанную в настоящем документе. В варианте осуществления средство на основе IL-2 дополнительно включает линкер между вариантом IL-2 и Fc-областью. В варианте осуществления средство на основе IL-2 включает слитый белок IL-2, включающий Fc-область, описанную в настоящем документе. В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше мутаций, описанных в настоящем документе.

Область кристаллизующегося фрагмента иммуноглобулина или Fc-область относится к области иммуноглобулина, которая взаимодействует с Fc-рецептором. В варианте осуществления Fc-область взаимодействует с белком системы комплемента. Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления взаимодействие Fc-области с Fc-рецептором обеспечивает активацию иммунной системы.

В изотипах антител IgG, IgA и IgD природная Fc-область обычно содержит два идентичных белковых фрагмента, полученных из второго и третьего константных доменов двух тяжелых цепей антитела. Природные Fc-области IgM и IgE обычно содержат три константных домена тяжелой цепи (CH домены 2-4) в каждой полипептидной цепи. Fc-области IgG могут содержать высококонсервативный сайт N-гликозилирования (Stadlmann et al. (2008). Proteomics 8(14):2858-2871; Stadlmann (2009) Proteomics 9(17):4143-4153). Без ограничения какой-либо теорией, считается, что в варианте осуществления гликозилирование Fc-фрагмента способствует активности, опосредованной Fc-рецептором (Peippet al. (2008) Blood 112(6):2390-2399). В одном варианте осуществления N-гликаны, присоединенные к этому участку, представляют собой преимущественно кор-фукозилированные биантеннарные структуры сложного типа. В другом варианте осуществления небольшие количества таких N-гликанов также содержат симметрично разветвленный GlcNAc и/или α-2,6-связанные остатки сиаловой кислоты.

Примерный фрагмент аминокислотной последовательности Fc-области из IgG1 человека представлен в SEQ ID NO: 40 и показан ниже:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL**H**QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**H**N**H**YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 40)

В SEQ ID NO: 40, первый аминокислотный остаток в этой последовательности указан в настоящем документе как положение 221. Три остатка гистидина выделены жирным шрифтом и подчеркнуты в положениях 310, 433 и 435, соответственно.

Средство на основе IL-2, включающее Fc-область или ее фрагмент (например,

слитый белок IL-2-Fc), описанные в настоящем документе, может содержать одну или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше) мутаций или комбинаций мутаций, описанных в **Таблице 1** (например, согласно нумерации EU).

Таблица 1. Примерные мутации в Fc

Название	**Мутация**
FcMut001	I253M
FcMut002	L309H_D312A_N315D
FcMut003	L309N
FcMut004	M252E_S254R
FcMut005	M252E_S254R_R255Y
FcMut006	S254H
FcMut007	S254M
FcMut008	T256D_T307R
FcMut009	T256L_N286I_T307I
FcMut010	T256I_N286I_T307I
FcMut011	K248S_D376Q
FcMut012	K248S_D376N
FcMut013	D376Q_E380A
FcMut014	D376N_E380A
FcMut015	D376Q_M428L
FcMut016	K248S_A378I
FcMut017	L314K
FcMut018	T250Q_M428L
FcMut019	M428L_N434A
FcMut020	N434A
FcMut021	T307A_E380A_N434A
FcMut022	M252W
FcMut023	V308F
FcMut024	V308F_N434Y
FcMut026	T256D_T307R_D376N
FcMut027	L309R_D312E
FcMut028	L309R_Q311P_D312E
FcMut029	K246N_P247A
FcMut030	K246N_P247A_D376N
FcMut031	T256E_T307R
FcMut032	T256R_T307D
FcMut033	T256R_T307E
FcMut034	Q311P
FcMut035	D376Q
FcMut036	L234A_L235A

FcMut037	L235V_G236A
FcMut038	L234P_L235P
FcMut039	L235P
FcMut040	P329G
FcMut041	P329E
FcMut042	E233K
FcMut043	T256D_N286D_A287S_T307R
FcMut044	T256D_P257L_T307R
FcMut045	T256D_T307R_Q311V
FcMut046	P247D_T256D_T307R
FcMut047	P247D_N286D_A287S_Q311V
FcMut048	P257M_V308N
FcMut049	V279I_Q311L_N315T
FcMut050	M428L_N434S
FcMut051	N434S
FcMut052	H433G_N434P
FcMut053	V259I_V308F_M428L
FcMut067	T256D_N286D_T307R
FcMut068	T256D_N286E_T307R
FcMut069	T256D_N286Q_T307R
FcMut070	T256D_P257T_T307R
FcMut071	T256D_P257V_T307R
FcMut072	T256D_T307R_Q311I
FcMut073	T256D_T307R_Q311L
FcMut074	T256D_T307R_Q311M
FcMut075	T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut076	T256D_T307R_M428L
FcMut077	M428L
FcMut078	M252Y_S254T_T256Q
FcMut079	M252Y_S254T_T256E_K288E
FcMut080	T256K_K288E
FcMut081	T256D_E258T
FcMut082	E283Q_H285E
FcMut083	R344D_D401R
FcMut084	K248E_E380K
FcMut085	K248E_E380R
FcMut086	K246H
FcMut087	K248H
FcMut088	T250I
FcMut089	T250V
FcMut090	L251F

FcMut091	L251M
FcMut093	P257V
FcMut094	N276D
FcMut095	H285N
FcMut096	H285D
FcMut097	K288H
FcMut098	K288Q
FcMut099	K288E
FcMut100	T307E
FcMut101	T307Q
FcMut102	V308P
FcMut103	V308I
FcMut104	V308L
FcMut105	L309H
FcMut106	L309M
FcMut107	Q311H
FcMut108	L314F
FcMut109	Y319H
FcMut110	I336T
FcMut111	P343D
FcMut112	P343V
FcMut113	E345Q
FcMut114	P346V
FcMut115	P374T
FcMut116	D376N
FcMut117	A378S
FcMut118	A431T
FcMut119	A431P
FcMut120	A431G
FcMut121	L432V
FcMut122	L432I
FcMut123	L432Q
FcMut124	N434T
FcMut125	H435N
FcMut126	Y436H
FcMut127	K439Q
FcMut128	T256D
FcMut129	T307R
FcMut130	A378T
FcMut131	A378D
FcMut132	A378H

FcMut133	A378Y
FcMut134	A378V
FcMut135	D376R
FcMut136	D376F
FcMut137	D376W
FcMut138	L314H
FcMut139	L432E_T437Q
FcMut140	D376Q_A378T
FcMut141	D376Q_I377M_A378T
FcMut142	P244Q_D376Q
FcMut143	P247T_A378T
FcMut144	P247N_A378T
FcMut145	T256D_T307R_L309T
FcMut146	A339T_S375E_F404Y
FcMut147	L235V_G236A_T256D_T307R
FcMut148	L235V_G236A_D376Q_M428L
FcMut149	L314N
FcMut150	N315D
FcMut151	A378T
FcMut152	T437Q
FcMut153	L432E
FcMut154	Y436R
FcMut155	L314M
FcMut156	L234A_L235A_T256D_T307R_Q311V
FcMut157	L234A_L235A_T256D_P257V_T307R
FcMut158	L234A_L235A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut159	L235V_G236A_T256D_T307R_Q311V
FcMut160	L235V_G236A_T256D_P257V_T307R
FcMut161	L235V_G236A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut162	S267T_A327N_A330M
FcMut163	S267T_A327N
FcMut164	L235V_G236A_S267T_A327N_A330M
FcMut165	L235V_G236A_S267T_A327N
FcMut166	M252Y_S254T
FcMut167	T256E
FcMut168	G236A_I332E
FcMut169	S239D_I332E
FcMut170	G236A_S239D_I332E
FcMut171	T256D_N286D_T307R_Q311V
FcMut172	T256D_E258T_T307R
FcMut173	T256D_E258T_T307R_Q311V

FcMut174	T256D_P257V_E258T_T307R
FcMut175	T256D_P257L_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut176	T256D_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut177	A378V_M428L
FcMut178	A378V_M428I
FcMut179	A378V_M428V
FcMut180	T256D_N286D
FcMut181	T256D_A378V
FcMut182	T256D_Q311V
FcMut183	T256D_Q311V_A378V
FcMut184	T256D_T307R_A378V
FcMut185	T256D_N286D_T307R_A378V
FcMut186	T256D_T307R_Q311V_A378V
FcMut187	H285D_A378V
FcMut188	H285D_Q311V
FcMut189	T256D_H285D
FcMut190	T256D_H285D_Q311V
FcMut191	T256D_H285D_T307R
FcMut192	T256D_H285D_T307R_A378V
FcMut193	H285D_L314M_A378V
FcMut194	T256D_E258T_H285D_Q311H
FcMut195	T256D_E258T_H285D
FcMut196	H285D_N315D
FcMut197	H285N_T307Q_N315D
FcMut198	H285D_L432E_T437Q
FcMut199	T256D_E258T_N315D
FcMut200	P257V_H285N
FcMut201	H285N_L432F
FcMut202	H285N_T437I
FcMut203	T256D_E258T_L314M
FcMut204	T256D_E258T_T307Q
FcMut205	T256D_E258T_A378V
FcMut206	V308P_A378V
FcMut207	P257V_A378T
FcMut208	P257V_V308P_A378V
FcMut209	N315D_A378T
FcMut210	H285N_L314M
FcMut211	L314M_L432E_T437Q
FcMut212	T307Q_N315D
FcMut213	H285D_T307Q_A378V
FcMut214	L314M_N315D

FcMut215	T307Q_Q311V_A378V
FcMut216	H285D_Q311V_A378V
FcMut217	Q311V_N315D_A378V
FcMut218	T256D_E258T_Q311V
FcMut219	T256D_N315D_A378V
FcMut220	T256D_Q311V_N315D
FcMut221	T256D_T307Q_A378V
FcMut222	T256D_T307Q_Q311V
FcMut223	T256D_H285D_A378V
FcMut224	T256D_H285D_T307R_Q311V
FcMut225	T256D_H285D_N286D_T307R
FcMut226	T256D_H285D_N286D_T307R_Q311V
FcMut227	T256D_H285D_N286D_T307R_A378V
FcMut228	T256D_N286D_T307R_Q311V_A378V
FcMut229	T256D_H285D_T307R_Q311V_A378V
FcMut230	V308P_Q311V_A378V
FcMut231	T256D_V308P_A378V
FcMut232	T256D_V308P_Q311V
FcMut233	T256D_E258T_V308P
FcMut234	H285D_V308P_Q311V
FcMut242	E258T
FcMut243	N286D
FcMut244	Q311V
YTE	M252Y_S254T_T256E

В варианте осуществления Fc-область включает FcMut001. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut002. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut003. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut004. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut005. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut006. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut007. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut008. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut009. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut010. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut011. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut012. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut013. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut014. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut015. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut016. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut017. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut018. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut019. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut020. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut021. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut022. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut023. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut024. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut026. В

варианте осуществления Fc-область включает FcMut027. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut028. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut029. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut030. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut031. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut032. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut033. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut034. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut035. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut036. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut037. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut038. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut039. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut040. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut041. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut042. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut043. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut044. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut045. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut046. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut047. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut048. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut049. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut050. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut051. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut052. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut053. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut067. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut068. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut069. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut070. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut071. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut072. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut073. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut074. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut075. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut076. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut077. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut078. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut079. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut080. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut081. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut082. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut083. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut084. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut085. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut086. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut087. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut088. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut089. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut090. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut091. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut093. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut094. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut095. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut096. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut097. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut098. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut099. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut100. В

варианте осуществления Fc-область включает FcMut101. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut102. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut103. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut104. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut105. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut106. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut107. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut108. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut109. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut110. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut111. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut112. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut113. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut114. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut115. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut116. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut117. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut118. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut119. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut120. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut121. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut122. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut123. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut124. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut125. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut126. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut127. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut128. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut129. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut130. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut131. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut132. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut133. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut134. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut135. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut136. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut137. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut138. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut139. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut140. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut141. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut142. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut143. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut144. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut145. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut146. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut147. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut148. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut149. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut150. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut151. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut152. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut153. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut154. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut155. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut156. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut157. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut158. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut159. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut160. В

варианте осуществления Fc-область включает FcMut161. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut162. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut163. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut164. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut165. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut166. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut167. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut168. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut169. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut170. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut171. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut172. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut173. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut174. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut175. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut176. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut177. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut178. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut179. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut180. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut181. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut182. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut183. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut184. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut185. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut186. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut187. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut188. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut189. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut190. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut191. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut192. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut193. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut194. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut195. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut196. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut197. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut198. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut199. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut200. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut201. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut202. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut203. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut204. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut205. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut206. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut207. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut208. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut209. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut210. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut211. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut212. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut213. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut214. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut215. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut216. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut217. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut218. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut219. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut220. В

варианте осуществления Fc-область включает FcMut221. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut222. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut223. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut224. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut225. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut226. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut227. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut228. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut229. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut230. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut231. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut232. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut233. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut234. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut242. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut243. В варианте осуществления Fc-область включает FcMut244.

В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или больше) мутаций или комбинаций мутаций, выбранных из FcMut045, FcMut171, FcMut183, FcMut186, FcMut190, FcMut197, FcMut213, FcMut215, FcMut216, FcMut219, FcMut222, FcMut223, FcMut224, FcMut226, FcMut227, FcMut228 или FcMut229. В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6 или все) мутаций или комбинаций мутаций, выбранных из FcMut045, FcMut183, FcMut197, FcMut213, FcMut215, FcMut228 или FcMut156. В другом варианте осуществления Fc-область включает один или несколько (например, 2, 3, 4, 5, или все) мутаций или комбинаций мутаций, выбранных из FcMut183, FcMut197, FcMut213, FcMut215, FcMut228 или FcMut229.

В варианте осуществления Fc-область не включает одну или больше (например, 2, 3, 4 или все) мутаций или комбинаций мутаций, выбранных из FcMut018, FcMut021, FcMut050, FcMut102 или YTE. В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше (например, 2, 3, 4 или все) мутаций или комбинаций мутаций, выбранных из FcMut018, FcMut021, FcMut050, FcMut102 или YTE, и одну или больше других мутаций или комбинаций мутаций, описанных в **Таблице 1**.

В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) мутаций или комбинаций мутаций, описанных в **Таблице 1**, которые приводят к синергическому эффекту (например, аффинность связывания или полупериод существования в кровотоке), как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) мутаций по остаткам, выбранным из T256, H285, N286, T307, Q311, N315 или A378. В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) мутаций, выбранных из T256D, H285N, N286D, T307Q, Q311V, N315D или A378V.

В варианте осуществления Fc-область включает мутацию, улучшающую полупериод существования, мутацию, которая способна устранять эффекторную функцию

Fc, или обе таких мутации. В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше мутаций или комбинации мутаций, описанных в настоящем документе, например, выбранных из M252W, V308F/N434Y, R255Y, P257L/N434Y, V308F, P257N/M252Y, G385N, P257N/V308Y, N434Y, M252Y/S254T/T256E ("YTE"), M428L/N434S ("LS") или их любой комбинации. В альтернативе или дополнительно, в варианте осуществления, Fc-область включает: (a) одну или больше (например, 2, 3, 4, 5 или все) комбинаций мутаций, выбранных из: T256D/Q311V/A378V, H285N/T307Q/N315D, H285D/T307Q/A378V, T307Q/Q311V/A378V, T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V или T256D/T307R/Q311V; (b) мутацию или комбинацию мутаций, способных устранять эффекторную функцию Fc, например, N297G, L234A/L235A (также известную как мутация "LALA"), L234A/L235A/P329G (также известную как мутация "LALAPG"), или (c) - (a) и (b).

В варианте осуществления Fc-область включает мутации T256D/Q311V/A378V и мутацию или комбинацию мутаций, способных устранять эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В варианте осуществления Fc-область включает мутации H285N/T307Q/N315D и мутацию или комбинацию мутаций, способных устранять эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В варианте осуществления Fc-область включает мутации H285D/T307Q/A378V и мутацию или комбинацию мутаций, способных устранять эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В варианте осуществления Fc-область включает мутации T307Q/Q311V/A378V и мутацию или комбинацию мутаций, способных устранять эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В варианте осуществления Fc-область включает мутации T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V и мутацию или комбинацию мутаций, способных устранять эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. В варианте осуществления Fc-область включает мутации T256D/T307R/Q311V и мутацию или комбинацию мутаций, способных устранять эффекторную функцию Fc, например, L234A/L235A. Другие примерные мутации Fc описаны, например, в публикации Международной заявки WO2018/052556, публикации заявки на патент США US2018/0037634 и в публикации Booth et al. MAbs. 2018; 10(7):1098-1110, содержание которых во всей полноте включено посредством отсылок.

В варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG1 человека, например, аллотипа m3 IgG1 человека. В варианте осуществления Fc-область включает мутацию N297G. В варианте осуществления Fc-область включает Fc-область аллотипа m3 IgG1 человека, где аллотип m3 IgG1 человека включает мутацию N297G и/или другие мутации Fc-области аллотипа m3 IgG1 человека или ее фрагмента. В варианте осуществления Fc-область включает последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

Любая из мутаций в Fc-области, которая удлиняет полупериод существования,

описанная в настоящем документе, может использоваться в комбинации с любой мутацией Fc, способной улучшать или устранять эффекторную функцию Fc.

В варианте осуществления Fc-область включает Fc-область IgG4 человека, где IgG4 человека содержит мутацию S228P и/или мутацию R409K, и/или другие мутации Fc-области IgG4 человека или ее фрагмента. Пример фрагмента аминокислотной последовательности Fc-области из IgG4 человека представлен в SEQ ID NO: 44 и показан ниже:

E_{219}SKYGPPCP**P**$_{228}$CPAPEFLGGPSV_{240}FLFPPKPKDT_{250}LMISRTPEVT_{260}CVVVDV SQED$_{270}$PEVQFNWYVD$_{280}$GVEVHNAKTK_{290}PREEQFNSTY_{300}RVVSVL**T**$_{307}$VLH**Q**$_{311}$DWL NGKEYK_{320}CKVSNKGLPS$_{330}$SIEKTISKAK_{340}GQPREPQVYT_{350}LPPSQEEMTK_{360}NQVSLT CLVK_{370}GFYPSDI**A**$_{378}$VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 44)

В SEQ ID NO: 44, первый аминокислотный остаток в этой последовательности указан 219 в настоящем документе как положение. Мутации, которые, как описано, удлиняют полупериод существования IgG1 человека, могут применяться в Fc IgG4 человека. Например, Mut215 соответствует мутациям T307Q/Q311V/A378V в SEQ ID NO: 44.

Fc-область может связываться с различными клеточными рецепторами (например, Fc-рецепторами) и белками комплемента. Также Fc-область может опосредовать различные физиологические эффекты молекул антител, например, обнаружение опсонизированных частиц; лизис клеток; дегрануляцию тучных клеток, базофилов и эозинофилов; и другие процессы.

Существует несколько различных типов Fc-рецепторов (FcR), которые можно классифицировать по типу антитела, которое они распознают.

Рецепторы Fcγ (FcγR) относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и участвуют, например, в индукции фагоцитоза опсонизированных микроорганизмов. Это семейство включает несколько членов, FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32), FcγRIIB (CD32), FcγRIIIA (CD16a), FcγRIIIB (CD16b), которые различаются по своей аффинности к антителам из-за своей разной молекулярной структуры. Например, FcγRI может связываться с IgG сильнее, чем FcγRII или FcγRIII. Также FcγRI имеет внеклеточную часть, включающую три иммуноглобулиноподобных (Ig) домена, на один домен больше, чем у FcγRII или FcγRIII. Это свойство позволяет FcγRI связывать одну молекулу IgG (или мономер), тогда как Fcγ-рецепторам обычно требуется связать несколько молекул IgG в иммунный комплекс для своей активации.

Рецепторы Fcγ отличаются по своей аффинности к IgG, при этом различные субклассы IgG могут обладать уникальной аффинностью к каждому из Fcγ-рецепторов. Эти взаимодействия могут дополнительно регулироватьс гликаном (олигосахаридом) в некотором положении IgG. Например, посредством создания стерического затруднения, содержащие фукозу гликаны CH2-84.4 снижают аффинность IgG к FcγRIIIA, тогда как G0 гликаны, которые не содержат галактозу и вместо этого несут на конце GlcNAc группы,

обладают повышенной аффинностью к FcγRIIIA (Maverakiset al. (2015) Journal of Autoimmunity 57(6):1-13).

Неонатальный Fc-рецептор (FcRn) экспрессируется на множестве типов клеток и подобен по структуре MHC класса I. Этот рецептор также связывает IgG и участвует в сохранении этого антитела (Zhu et al. (2001). Journal of Immunology 166(5):3266-76). FcRn также участвует в передаче IgG от матери либо через плаценту плоду, либо с молоком грудному ребенку. Этот рецептор также может играть роль в гомеостазе уровней IgG в сыворотке.

FcαRI (или CD89) относится к подгруппе FcαR. FcαRI обнаружен на поверхности нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов (включая клетки Купфера) и дендритных клеток. Он включает два внеклеточных Ig-подобных домена и является представителем как суперсемейства иммуноглобулинов, так и семейства многоцепочечных рецепторов иммунного распознавания (MIRR). Он передает сигнал при связывании с двумя сигнальными цепями FcRγ.

Рецептор Fc-альфа/мю (Fcα/μR) представляет собой трансмембранный белок I типа. Он может связывать IgA, хотя он обладает более высокой аффинностью к IgM (Shibuya and Honda (2006) Springer Seminars in Immunopathology 28(4):377-82). С одним Ig-подобным доменом в своей внеклеточной части этот Fc-рецептор также является представителем суперсемейства иммуноглобулинов.

Существует два известных типа FcεR. Высокоаффинный рецептор FcεRI является представителем суперсемейства иммуноглобулинов (он содержит два Ig-подобных домена). FcεRI обнаружен на эпидермальных клетках Лангерганса, эозинофилах, тучных клетках и базофилах. Этот рецептор может играть роль в контроле аллергических реакций. FcεRI также экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках и контролирует продукцию иммунных медиаторов, например, цитокинов, которые способствуют воспалению (von Bubnoff et al. (2003) Clinical and Experimental Dermatology 28(2):184-7). Низкоаффинный рецептор FcεRII (CD23) представляет собой лектин С-типа. FcεRII имеет множество функций в качестве мембраносвязанного или растворимого рецептора. Также он может контролировать рост и дифференцировку В-клеток и блокировать связывание эозинофилов, моноцитов и базофилов с IgE (Kikutani et al. (1989) Ciba Foundation Symposium 147:23-31).

В варианте осуществления Fc-область может быть сконструирована так, чтобы она содержала антигенсвязывающий участок для создания Fcab-фрагмента (Wozniak-Knopp et al. (2010) Protein Eng Des 23(4):289-297). Фрагменты Fcab могут быть встроены в полноразмерный иммуноглобулин путем замены Fc-области с получением биспецифичного антитела (как с Fab, так и с Fcab-областями, содержащими разные связывающие участки).

Связывание и рециркуляция FcRn могут быть проиллюстрированы ниже. Например, IgG и альбумин интернализируются в клетки эндотелия сосудов посредством пиноцитоза. Показатель pH эндосомы сотавляет 6,0, что способствует связыванию с

мембраносвязанным FcRn. Содержимое эндосом может процессироваться одним из двух способов: либо при обратной рециркуляции в апикальную мембрану клетки, либо путем трансцитоза с апикальной на базолатеральную сторону. Не связавшийся с FcRn IgG расщепляется лизосомами.

Без ограничения теорией, считается, что взаимодействие FcRn с IgG опосредовано через Fc. Связывание Fc с FcRn является pH-специфическим, например, с отсутствием значимого связывания при pH 7,4 и сильным связыванием в кислой среде. Структура FcRn в комплексе с Fc-доменом молекулы IgG1 описана, например, на ФИГ. 1 в публикации Международной заявки WO2018/052556 или публикации заявки на патент США US2018/0037634. Каждая молекула FcRn обычно связывается с Fc-мономером. В варианте осуществления Fab-домены также могут влиять на связывание IgG с FcRn, например, либо оказывать негативное влияние, либо не оказывать никакого влияния на аффинность IgG к FcRn.

При конструировании Fc-области для увеличения полупериода существования полипептида могут учитывать несколько факторов. Например, удлинение полупериода существования и эффективная рециркуляция молекул антител или слитых белков часто требуют повышения pH-специфической аффинности (например, только при низком pH эндосомы). FcRn связывается проксимально с линкерной областью между CH2 и CH3 доменами Fc-области. Модификации линкера могут влиять на взаимодействие Fc с Fcγ-рецепторами. Модификации Fc-области могут влиять на термостабильность и агрегационные свойства полипептида.

Фармацевтические композиции и наборы

В настоящем изобретении предложены композиции, например фармацевтические композиции, которые включают средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель.

При использовании в настоящем документе "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые возможные растворители, дисперсионные среды, изотонические вещества и вещества, задерживающие всасывание, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель может подходить для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, ректального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). В варианте осуществления меньше чем приблизительно 5%, например, меньше чем приблизительно 4%, 3%, 2% или 1% средств на основе IL-2 в композиции присутствуют в виде агрегатов. В варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 95%, например, по меньшей мере приблизительно 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,8% или больше средств на основе IL-2 в композиции присутствуют в виде мономеров. В варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 95%, например, по меньшей мере приблизительно 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,8% или больше средств на основе IL-2 в композиции присутствуют в виде димеров. В варианте осуществления уровень агрегатов, димеров или мономеров определяют с помощью хроматографии, например, эксклюзионной

высокоэффективной жидкостной хроматографии (эВЭЖХ). В варианте осуществления средство на основе IL-2 включают в составы вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Композиции, представленные в настоящем документе, могут находиться в различных формах. Они включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, липосомы и суппозитории. Подходящая форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Типичные подходящие композиции находятся в форме растворов для инъекций или инфузий. Одним из подходящих способов введения является парентеральное введения (например, внутривенное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное). В одном варианте осуществления средство на основе IL-2 вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В другом варианте осуществления средство на основе IL-2 вводят внутримышечно или подкожно. В одном варианте осуществления средство на основе IL-2 вводят подкожно (например, с помощью автоинъектора или предварительно заполненного шприца).

Термины "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" при использовании в настоящем документе означают способы введения средств за исключением энтерального и наружного применения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения перечисленными, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, внутриглазничную, интракардиальную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции (например, для терапевтического применения), как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть изготовлена в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации антител. Стерильные растворы для инъекций могут быть изготовлены путем включения активного соединения (т.е. антитела или части антитела) в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии изготавливают путем включения активного соединения в стерильный растворитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами изготовления являются вакуумная сушка и лиофилизация, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный требуемый ингредиент из его предварительно простерилизованного фильтрованием раствора. Требуемую текучесть раствора можно поддерживать, например, при использовании покрытия, такого как лецитин, путем

поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечивать включением в композицию вещества, которое задерживает всасывание, например моностеаратных солей и желатина.

Средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, могут быть введены множеством способов. Несколько таких способов известны в уровне техники, причем для многих терапевтических, профилактических или диагностических применений подходящим путем/способом введения является внутривенная инъекция или инфузия. Например, средства на основе IL-2 могут вводить путем внутривенной инфузии со скоростью меньше 10 мг/мин; предпочтительно меньше или равной 5 мг/мин, с достижением дозы приблизительно 1-100 мг/м^2, предпочтительно приблизительно 5-50 мг/м^2, приблизительно 7-25 мг/м^2 и более предпочтительно приблизительно 10 мг/м^2. Как будет известно специалисту, путь введения и/или способ введения изменяются в зависимости от требуемых результатов. В некоторых вариантах осуществления активное соединение могут изготавливать с носителем, который будет предохранять соединение от быстрого высвобождения, таким как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластыри и микроинкапсулированные системы доставки. Могут использоваться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Многие способы изготовления таких составов запатентованы или широко известны специалистам в данной области. См., например, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 вводят перорально, например, с инертным разбавителем или усвояемым съедобным носителем. Вещество IL-2 (и другие компоненты, при необходимости) также может быть заключено в твердую или мягкую желатиновую капсулу, спрессовано в таблетки или включено непосредственно в рацион субъекта. В случае перорального терапевтического введения средство на основе IL-2 может быть включено со вспомогательными веществами и может использоваться в форме проглатываемых таблеток, защечных таблеток, троше, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Для введения средства на основе IL-2, кроме парентерального введения, может потребоваться покрыть соединение, или вводить соединение совместно с, материалом для предотвращения его инактивации. Терапевтические, профилактические или диагностические композиции также могут вводить с помощью медицинских устройств, причем некоторые из них известны в данной области.

Схемы применения корректируют для получения требуемого ответа (например, терапевтического, профилактического или диагностического ответа). Например, могут вводить один болюс, могут вводить несколько дробных доз с течением времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. Особенно предпочтительно изготавливать парентеральные

композиции в виде стандартной лекарственной формы для удобства введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма при использовании в настоящем документе относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта в сочетании с нужным фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных лекарственных форм продиктована и напрямую зависит от: (a) уникальных характеристик молекулы антитела и конкретного терапевтического, профилактического или диагностического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, характерных в области изготовления составов такой молекулы антитела для лечения чувствительности у пациентов.

Примерный, неограничивающий диапазон для терапевтически, профилактически или диагностически эффективного количества средства на основе IL-2 составляет приблизительно 0,1-50 мг/кг, например, приблизительно 0,1-30 мг/кг, например, приблизительно 1-30, 1-15, 1-10, 1-5, 5-10 или 1-3 мг/кг, например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 мг/кг. Средство на основе IL-2 могут вводить путем внутривенной инфузии со скоростью меньше 10 мг/мин, например, меньше или равной 5 мг/мин, с достижением дозы приблизительно 1-100 мг/м^2, например, приблизительно 5-50 мг/м^2, приблизительно 7-25 мг/м^2, например, приблизительно 10 мг/м^2. Следует отметить, что значения дозы могут меняться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое нужно облегчить. Также следует понимать, что для каких-либо конкретных субъектов определенные схемы применения нужно корректировать со временем в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным решением лица, которое вводит или осуществляет контроль над введением композиций, причем такие диапазоны дозы, приведенные в настоящем документе, являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практической реализации заявленных композиций.

Фармацевтические композиции в настоящем документе могут включать "терапевтически эффективное количество", "профилактически эффективное количество" или "диагностически эффективное количество" средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе.

"Терапевтически эффективное количество" относится к эффективному количеству, в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество полипептида (например, молекулы антитела или слитого белка) может изменяться в зависимости от таких факторов, как патологическое состояние, возраст, пол и вес пациента, а также способность антитела или части антитела вызывать требуемый ответ у пациента. Терапевтически эффективное количество также является таким количеством, при котором любое токсическое или нежелательное воздействие молекулы антитела перевешивается терапевтически благоприятным воздействием. "Терапевтически эффективная доза", как

правило, ингибирует поддающийся количественному определению параметр по меньшей мере на приблизительно 20%, например, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 60% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с субъектами, не получавшими лечения. Поддающийся количественному определению параметр может изменяться, например, в зависимости от нарушения, подвергаемого лечению. Способность средства на основе IL-2 ингибировать поддающийся количественному определению параметр можно оценивать в модельной системе на животных, позволяющей прогнозировать эффективность при лечении или предупреждении нарушения, описанного в настоящем документе. В альтернативе такое свойство композиции можно оценивать путем исследования способности средства на основе IL-2 модулировать биологическую функцию молекулы или клетки-мишени, например, в анализе in vitro.

"Профилактически эффективное количество" относится к эффективному количеству, в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого профилактического результата. Как правило, поскольку профилактическая доза используется у субъектов до возникновения или на более ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество будет меньше терапевтически эффективного количества.

"Диагностически эффективное количество" относится к эффективному количеству, в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого диагностического результата. Как правило, диагностически эффективное количество является таким количеством, при котором нарушение, например, нарушение, описанное в настоящем документе, может быть диагностировано in vitro, ex vivo или in vivo.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция является фармацевтической композицией, соответствующей стандарту надлежащей производственной практики (GMP). В варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет чистоту больше 99%, например, больше 99,5%, 99,8% или 99,9%. В варианте осуществления в фармацевтической композиции удалены больше 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% или 99% примесей. В варианте осуществления фармацевтическая композиция представлена в крупном масштабе, например, по меньшей мере 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 100 г, 200 г, 300 г, 400 г, 500 г, 600 г, 700 г, 800 г, 900 г, 1000 г или больше.

В изобретении также предложены наборы, которые включают средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе. Наборы могут включать один или более других элементов, в том числе: инструкции по применению; другие реагенты, например, метку, терапевтическое средство или средство, подходящее для хелатирования или иного связывания молекулы антитела, связанной с меткой или терапевтическим средством, или радиопротекторную композицию; устройства или другие материалы для приготовления средства на основе IL-2 для введения; фармацевтически приемлемые носители; и устройства или другие материалы для введения субъекту.

Нуклеиновые кислоты

В настоящем изобретении также предложены нуклеиновые кислоты, включающие нуклеотидную последовательность, которая кодирует средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность варианта IL-2, описанного в настоящем документе, или нуклеотидную последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе). В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, включающий одну или больше мутаций, описанных в настоящем документе.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, например, Fc-область, описанную в настоящем документе или имеющую нуклеотида последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе). В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше мутаций, например, одну или больше мутаций, описанных в настоящем документе. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящем документе.

В другом варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, например, линкер, описанный в настоящем документе, или нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе). В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящем документе. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящем документе.

В другом варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок IL-2, например, слитый белок IL-2, описанный в настоящем документе, или нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на

85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе). В варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок IL-2, включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящем документе. В варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок IL-2, включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящем документе, нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящем документе.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает часть нуклеотидной последовательности, описанной в настоящем документе. Часть может кодировать, например, одно, два или все из варианта IL-2, линкера или Fc-области.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, описанную в **Таблице 9**, или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, описанную в **Таблице 10**.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-38 или 1000-1002, или ее функциональный фрагмент. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 56-359 или 1004-1009, или ее функциональный фрагмент.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 361-398 или 1010-1012, или нуклеотидную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 нуклеотидами. В варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 399-407 или 1013, или нуклеотидную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 нуклеотидам. В варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 408-415.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 416-481 или 1014-1019, или нуклеотидную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или

отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 нуклеотидами. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 416-453 или 1014-1019. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 454-491. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 492-529. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 416-453. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 454-491. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 492-529. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 530-567. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 568-605. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 606-643. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 644-681.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 364, 365, 371, или 1010-1012, или нуклеотидную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 нуклеотидами. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 364. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 365. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 371. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1010. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1011. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1012.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1013 или нуклеотидную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 нуклеотидами. В варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 48.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 1014-1017, или нуклеотидную

последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 нуклеотидами. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1014. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1015. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1016. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1017. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1018. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1019.

В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 364. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 365. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 371. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1010. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1011. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1012. В варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1013. В варианте осуществления нуклеиновая кислота дополнительно включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 48. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1014. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1015. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1016. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1017. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1018. В варианте осуществления нуклеиновая кислота включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1019.

Нуклеиновые кислоты, раскрытые в настоящем документе, включают дезоксирибонуклеотиды или рибонуклеотиды или их аналоги. Полинуклеотид может быть одноцепочечным или двухцепочечным и, если он одноцепочечный, может быть кодирующей цепью или некодирующей (антисмысловой) цепью. Полинуклеотид может включать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов может прерываться ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть также модифицирован после полимеризации, например, посредством конъюгирования с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может быть рекомбинантным полинуклеотидом или

полинуклеотидом геномного, кДНК, полусинтетического или синтетического происхождения, который не встречается в природе или соединен с другим полинуклеотидом в неприродной конфигурации.

В аспекте изобретения представлены клетки-хозяева и векторы, включающие нуклеиновые кислоты, описанные в настоящем документе. Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в одном векторе или отделных векторах, присутствующих в одной и той же клетке-хозяине или отдельной клетке-хозяине, как более подробно описано ниже.

В аспекте изобретения представлены способы лечения нарушения (например, нарушения, описанного в настоящем документе), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества нуклеиновой кислоты, описанной в настоящем документе.

Векторы

В настоящем изобретении представлены векторы, которые включают нуклеотидную последовательность, кодирующую средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе. В варианте осуществления вектор включает нуклеиновую кислоту, описанную в настоящем документе (например, в **Таблице 10**).

В варианте осуществления вектор включает нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность варианта IL-2, описанного в настоящем документе (например, в **Таблице 9**), или нуклеотидную последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе). В варианте осуществления вектор включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, включающий одну или больше мутаций, описанных в настоящем документе.

В варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, например, Fc-область, описанную в настоящем документе, или имеющую нуклеотидную последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе). В варианте осуществления Fc-область включает одну или больше мутаций, например, одну или больше мутаций, описанных в настоящем документе. В варианте осуществления вектор включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящем документе.

В другом варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, например, линкер, описанный в настоящем документе, или нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости,

описанных в настоящем документе). В варианте осуществления вектор включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящем документе. В варианте осуществления вектор включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящем документе.

В другом варианте осуществления вектор включает нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок IL-2, например, слитый белок IL-2, описанный в настоящем документе, или нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе). В варианте осуществления вектор, кодирующий слитый белок IL-2, включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящем документе. В варианте осуществления вектор, кодирующий слитый белок IL-2, включает, от 5' к 3', нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант IL-2, описанный в настоящем документе, нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, описанный в настоящем документе, и нуклеотидную последовательность, кодирующую Fc-область, описанную в настоящем документе.

В варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи молекулы антитела против IL-2, например, молекулы антитела против IL-2, описанной в настоящем документе. В варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельную область легкой цепи молекулы антитела против IL-2, например, молекулы антитела против IL-2, описанной в настоящем документе. В еще одном варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи молекулы антитела против IL-2, например, молекулы антитела против IL-2, описанной в настоящем документе.

В варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR-области из вариабельной области тяжелой цепи молекулы антитела против IL-2, например, молекулы антитела против IL-2, описанной в настоящем документе. В другом варианте осуществления вектор дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR-области из вариабельной области легкой цепи молекулы антитела против IL-2, например, молекулы антитела против IL-2, описанной в настоящем документе. В еще одном варианте осуществления вектор включает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две,

три, четыре, пять или шесть CDR-областей из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей молекулы антитела против IL-2, например, молекулы антитела против IL-2, описанной в настоящем документе.

В варианте осуществления вектор включает часть нуклеотидной последовательности, описанной в настоящем документе. Такая часть может кодировать, например, вариант IL-2; линкер; Fc-область; вариабельную область (например, VH или VL); одну, две или три или больше (например, четыре, пять или шесть) CDR-области; или одну, две, три или четыре, или больше, каркасных области.

Векторы включают, без ограничения, вирус, плазмиду, космиду, фаг лямбда или искусственную дрожжевую хромосому (YAC).

Могут использоваться многочисленные векторные системы. Например, в одном классе векторов используются элементы ДНК, полученные из вирусов животных, таких как, например, вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиомы, аденовирус, вирус осповакцины, бакуловирус, ретровирусы (вирус саркомы Рауса, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. В другом классе векторов используются элементы РНК, полученные из РНК-вирусов, таких как вирус леса Семлики, вирус восточного энцефалита лошадей и флавивирусы.

Кроме того, клетки, в хромосомы которых стабильно интегрировалась ДНК, могут быть отобраны при введении одного или более маркеров, которые позволяют производить отбор трансфицированных клеток-хозяев. Маркер может предоставлять, например, прототрофность ауксотрофному хозяину, устойчивость к биоцидам (например, антибиотики) или устойчивость к тяжелым металлам, таким как медь и т.п. Селективный маркерный ген может быть непосредственно связан с экспрессируемым последовательностями ДНК, или введен в ту же клетку при котрансформации. Для оптимального синтеза мРНК также могут потребоваться дополнительные элементы. Такие элементы могут включать сигналы сплайсинга, а также промоторы транскрипции, энхансеры и сигналы терминации.

Как только вектор экспрессии или последовательность ДНК, содержащие конструкции, были подготовлены для экспрессии, векторы экспрессии можно трансфицировать или вводить в подходящую клетку-хозяина. Для этого могут использоваться различные методы, такие как, например, слияние протопластов, осаждение фосфатом кальция, электропорация, ретровирусная трансдукция, вирусная трансфекция, генная пушка, трансфекция на основе липидов или другие стандартные методики. В случае слияния протопластов клетки выращивают в среде и подвергают скринингу на соответствующую активность.

Способы и условия культивирования полученных в результате трансфицированных клеток и выделения продуцированных полипептидов (например, вариантов IL-2 или слитых белков IL-2) известны специалистам в данной области и могут быть изменены или оптимизированы в зависимости от используемого определенного вектора экспрессии и хозяйской клетки млекопитающего на основе настоящего описания.

Клетки

В настоящем изобретении также предложены клетки, включающие нуклеиновую кислоту или вектор, кодирующий средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе.

В варианте осуществления клетка является клеткой-хозяином. Например, клетка-хозяин может включать средство на основе IL-2, сконструированное в соответствии со способом, описанным в настоящем документе. В варианте осуществления клетка является выделенной клеткой. В варианте осуществления клетка является культивируемой клеткой.

В варианте осуществления клетка включает нуклеиновую кислоту, включающую нуклеотидную последовательность, кодирующую средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе (например, в **Таблице 10**), нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе), или часть вышеуказанной нуклеиновой кислоты. В варианте осуществления клетка включает вектор, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, нуклеотидную последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичнуюй ей и/или способную к гибридизации при условиях строгости, описанных в настоящем документе), или часть вышеуказанного вектора.

В варианте осуществления клетка генетически модифицирована для включения нуклеиновой кислоты или вектора, кодирующего средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе. В варианте осуществления клетки-хозяева генетически модифицированы при использовании кассеты экспрессии. Фраза "кассета экспрессии" относится к нуклеотидным последовательностям, которые способны вызывать экспрессию гена в хозяевах, совместимых с такими последовательностями. Такие кассеты могут содержать промотор, открытую рамку считывания с интронами или без них и сигнал терминации. Дополнительные факторы, необходимые или полезные для осуществления экспрессии, также могут использоваться, например, индуцируемый промотор.

Клетка может быть, без ограничения, эукариотической клеткой, бактериальной клеткой, клеткой насекомого или клеткой человека. Подходящие эукариотические клетки включают, без ограничения, клетки Vero, клетки HeLa, клетки COS, клетки CHO, клетки HEK293, клетки BHK и клетки MDCKII. Подходящие клетки насекомых включают, без ограничения, клетки Sf9.

Применения средств на основе IL-2

Средства на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгаты), описанные в настоящем документе, а также композиции, описанные в настоящем документе, и нуклеиновые кислоты, описанные в настоящем документе, имеют in vitro, ex vivo и in vivo терапевтические, профилактические

и/или диагностические применения.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 модулирует (например, уменьшает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) или увеличивает (например, активирует, инициирует или улучшает)) одну или больше биологических активностей, связанных с IL-2. Например, такие средства на основе IL-2 могут быть введены в клетки в культуре, in vitro или ex vivo, или субъекту, например, субъекту-человеку, например, in vivo, для модуляции одной или больше биологических активностей, связанных с IL-2. Таким образом, в аспекте изобретения предложен способ лечения, предупреждения или диагностики нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем документе, у субъекта, включающий введение субъекту средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, в результате чего осуществляется лечение, предупреждение или диагностика нарушения. Например, в изобретении предложен способ, включающий контакт средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, с клетками в культуре, например, in vitro или ex vivo, или введение средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе, субъекту, например, in vivo, для лечения, предупреждения или диагностики нарушения, например, нарушения, связанного с IL-2 (например, нарушения, описанного в настоящем документе).

Предполагается, что при использовании в настоящем документе термин "субъект" включает человека и не относящихся к человеку животных. В варианте осуществления субъектом является субъект-человек, например, пациент-человек, имеющий нарушение, описанное в настоящем документе, или подвергающийся риску нарушения, описанного в настоящем документе. Термин "не относящиеся к человеку животные" включает млекопитающих и немлекопитающих, таких как не относящиеся к человеку приматы. В варианте осуществления субъектом является человек. Способы и композиции, описанные в настоящем документе, подходят для лечения у пациентов нарушения, описанного в настоящем документе. Пациенты, имеющие нарушение, описанное в настоящем документе, включают пациентов, у которых развилось нарушение, описанное в настоящем документе, но которые являются (по меньшей мере, временно) бессимптомными, пациентов, которые продемонстрировали симптом нарушения, описанного в настоящем документе, или пациентов, имеющих нарушение, связанное или ассоциированное с нарушением, описанным в настоящем документе.

Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, селективно стимулируют регуляторные Т-клетки (Treg клетки). Например, средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, могут стимулировать пролиферацию, выживание, активацию и/или функцию CD3+FoxP3+ Т-клеток по сравнению с CD3+FoxP3- Т-клетками. Способы измерения способности селективно стимулировать Treg клетки могут быть измерены с помощью проточной цитометрии лейкоцитов периферической крови, когда присутствует наблюдаемое повышение процента FOXP3+CD4+ Т-клеток от общих CD4+ Т-клеток, повышение процента FOXP3+CD8+ Т-клеток от общих CD8+ Т-клеток, повышение

процента FOXP3+ Т-клеток относительно NK-клеток и/или большее повышение уровня экспрессии CD25 на поверхности FOXP3+ Т-клеток по сравнению с повышением экспрессии CD25 на других Т-клеток. Избирательный рост Treg клеток также может быть обнаружен как увеличенная репрезентация деметилированной FOXP3 промоторной ДНК (т.е. Treg-специфической деметилированной области или TSDR) по сравнению с деметилированными генами CD3 в ДНК, выделенной из цельной крови, как обнаруживают при секвенировании продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обработанной бисульфитом геномной ДНК (J. Sehouli, et al. 2011. Epigenetics 6:2, 236-246). Без ограничения какой-либо теорией, считается, что в варианте осуществления, описанные средства на основе IL-2 могут обеспечивать иммунномодуляцию посредством селективной активации регуляторных Т-клеток, приводя к стимуляция Treg с минимальным выздействием на эффекторные Т и NK-клетки. Средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, особенно подходят для лечения аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, например, первично опосредованные активацией эффекторных Т-клеток (например, волчаночного нефрита, аутоиммунного гепатита, нефротического синдрома). В варианте осуществления средство на основе IL-2 приводит к иммунномодуляции без иммуносупрессии, что крайне желательно в терапии IL-2.

В аспекте изобретения предложен способ повышения отношения регуляторных Т-клеток (Treg клеток) к нерегуляторным Т-клеткам (не-Treg клеткам) в популяции Т-клеток, включающий контакт популяции Т-клеток с эффективным количеством средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 селективно повышает отношение Treg клеток к не-Treg клеткам приблизительно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или больше, или приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или больше. В варианте осуществления средство на основе IL-2 селективно повышает отношение CD3+FoxP3+ клеток к CD3+FoxP3- клеткам приблизительно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или больше, или приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или больше.

В аспекте изобретения предложен способ повышения отношения регуляторных Т-клеток (Treg клеток) к нерегуляторным Т-клеткам (не-Treg клеткам) у субъекта (например, в периферической крови субъекта), включающий контакт субъекта или образца с эффективным количеством средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 селективно увеличивает отношение Treg клеток к не-Treg клеткам у субъекта или в образце (например, образце периферической крови) субъекта приблизительно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или больше, или приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или больше. В варианте осуществления средство на основе IL-2 селективно увеличивает отношение CD3+FoxP3+ клеток к CD3+FoxP3- клеткам у субъекта или в образце (например, образце периферической крови) субъекта приблизительно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%,

90%, 100% или больше, или приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или больше.

В аспекте изобретения предложен способ повышения отношения регуляторных Т-клеток (Treg клеток) к NK-клеткам (NK) у субъекта (например, в периферической крови субъекта), включающий контакт субъекта или образца с эффективным количеством средства на основе IL-2, описанного в настоящем документе.

В варианте осуществления средство на основе IL-2 селективно увеличивает отношение Treg клеток к NK-клеткам у субъекта или в образце (например, образце периферической крови) субъекта приблизительно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или больше, или приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или больше. В варианте осуществления средство на основе IL-2 селективно увеличивает отношение CD3+FoxP3+ клеток к CD3-CD19- клеткам, экспрессирующим CD56 и/или CD16, у субъекта или в образце (например, образце периферической крови) субъекта приблизительно на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или больше, или приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или больше.

Способы лечения или предупреждения нарушений

Средства на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые полипептиды, комплексы или иммуноконъюгат), описанные в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, и нуклеиновые кислоты, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения или предупреждения различных нарушений или состояний.

В варианте осуществления нарушением является иммунное нарушение, например, аутоиммунное заболевание. В варианте осуществления нарушением является рак. В варианте осуществления нарушением является инфекционное заболевание.

Средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, могут иметь оптимальный или улучшенный полупериод существования, который может быть предпочтительным для лечения или предупреждения широкого спектра нарушений или состояний. Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, могут предоставить одно или больше преимуществ по сравнению с другим средством на основе IL-2, обладающим такой же или аналогичной аффинностью и/или специфичностью связывания (например, средством на основе IL-2, которое не имеет, или не был сконструировано, чтобы иметь, оптимальный или улучшенный полупериод существования). Эти преимущества могут включать, без ограничения, повышенную терапевтическую или профилактическую эффективность, применение сниженных доз или улучшенное фармакокинетическое свойство. В варианте осуществления IL-2 включает мутантную Fc-область, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления отношение регуляторных Т-клеток (Treg клеток) к нерегуляторным Т-клеткам у субъекта (например, в периферической крови субъекта) повышается после введения. В варианте осуществления отношение регуляторных Т-клеток (Treg клеток) к нерегуляторным Т-клеткам у субъекта (например, в периферической крови субъекта) остается по существу таким же после введения. В

варианте осуществления способ дополнительно включает идентификацию субъекта, которому необходим повышенный уровень Treg клеток. В варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня Treg клеток у субъекта до и/или после введения.

Примеры иммунных нарушений или состояний, которые можно лечить или предупреждать с применением средств IL-2, описанных в настоящем документе, включают, без ограничения, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, гнездную алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-БМК/анти-ТБМ нефрит, антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), аксональную и нейрональную нейропатию (AMAN), болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана (БК), целиакию, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО), синдром Черджа-Стросс, рубцовый пемфигоид/доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, синдром Когана, болезнь холодовых агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, CREST-синдром, болезнь Крона, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (оптиконейромиелит), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), эозинофильный фасциит, узелковую эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом, реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ), болезнь Грейвса, Гийена-Барре синдром, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемия, пурпуру Геноха-Шенлейна (ПГШ), гестационный герпес или гестационный пемфигоид (ГП), гипогаммалглобулинемию, IgA нефропатию, IgG4-ассоциированное склерозирующее заболевание, миозит с тельцами включения (МТВ), интерстициальный цистит (ИЦ), ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет 1-го типа), ювенильный миозит (ЮМ), болезнь Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склерозирующий лишай, деревянистый конъюнктивит, линейный IgA дерматоз (LAD), волчанку (например, системную красную волчанку (СКВ) или волчаночный нефрит), хроническую болезнь Лайма, мембранозную нейропатию, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит (МПА), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), язву Мурена, болезнь Мухи-Габермана, рассеянный склероз (РС), тяжелую миастению, миозит, нарколепсию, нефротический синдром, оптиконейромиелит, нейтропения, глазной рубцовый пемфигоид, оптиконейромиелит, палиндромный ревматизм (ПР), ПАНДАС (детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию (ПМД), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), синдром Парри-Ромберга, парспланит (периферический увеит), синдром Персонейджа-Тернера, пузырчатку, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит,

пернициозную анемию (ПА), POEMS-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, изменения кожи), узелковый полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардиотомный синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, прогестероновый дерматит, псориаз, псориатический артрит, парциальную красноклеточную аплазию (ПККА), гангренозную пиодермию, феномен Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног (СБН), ретроперитонеальный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит (РА), саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, антиспермальный аутоиммунитет, синдром мышечной скованности (СМС), подострый бактериальный эндокардит (ПБЭ), синдром Сусака, симпатическую офтальмию (СО), артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), синдром Толосы-Ханта (СТХ), поперечный миелит, диабет 1-го типа, язвенный колит (ЯК), недифференцированное заболевание соединительной ткани (НЗСТ), увеит, васкулит, витилиго или гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом (ГПА)).

В варианте осуществления нарушением, которое можно лечить или предотвращать с помощью средств на основе IL-2, описанных в настоящем документе, является волчаночный нефрит. В варианте осуществления нарушением, которое можно лечить или предотвращать с помощью средств на основе IL-2, описанных в настоящем документе, является аутоиммунный гепатит. В варианте осуществления нарушением, которое можно лечить или предотвращать с помощью средств на основе IL-2, описанных в настоящем документе, является нефротический синдром.

Примеры нарушений или состояний, которые можно лечить или предотвращать с помощью средств на основе IL-2, описанных в настоящем документе, включают, без ограничения, рак (например, солидную опухоль или гемобластоз), инфекционное заболевание (например, бактериальную инфекцию или вирусную инфекцию), иммунное нарушение (например, аутоиммунное нарушение) или отторжение трансплантата органа (например, реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ)). В варианте осуществления нарушение является хроническим заболеванием.

Примеры онкологических заболеваний, которые можно лечить или предотвращать с помощью средств на основе IL-2, описанных в настоящем документе, включают, без ограничения перечисленными, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), адренокортикальную карциному, саркому Капоши, СПИД-ассоциированную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей (например, саркому Юинга или остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухоль головного мозга (например, астроцитому, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной

системы, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, эмбрионально-клеточную опухоль центральной нервной системы, краниофарингиому или эпендимому), рак молочной железы, бронхиальную опухоль, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль (например, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта), кардиальную опухоль (сердца), эмбриональную опухоль, эмбриональноклеточную опухоль, лимфому, рак шейки матки, холангиокарциному, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хроническую миелопролиферативную неоплазию, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбриональноклеточную опухоль, внегонадную эмбриональноклеточную опухоль, рак глаза (например, внутриглазную меланому или ретинобластому), рак фаллопиевой трубы, фиброзную гистиоцитому кости, остеосаркому, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), эмбриональноклеточную опухоль (например, опухоль центральной нервной системы, экстракраниальную опухоль, внегонадную опухоль, рак яичника или рак яичка), гестационную трофобластическую болезнь, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печени), лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоль из островковых клеток, нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, саркому Капоши, рак почки (например, почечно-клеточный рак или опухоль Вильмса), лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ), рак гортани, лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) или волосатоклеточный лейкоз), рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) или мелкоклеточный рак легкого), лимфому (например, СПИД-ассоциированную, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), макроглобулинемию Вальденстрема, рак молочной железы у мужчин, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому, меланому (например, внутриглазную (глазную) меланому), карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, срединную карциному, рак полости рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмоклеточную неоплазию, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическую/миелопролиферативную неоплазию, хроническую миелопролиферативную неоплазию, рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, рак полости рта, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичника (например, эпителиальный рак яичников или эмбриональноклеточную опухоль яичника), рак поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (опухоли из

островковых клеток), папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, плевролегочную бластому, рак брюшной полости, рак предстательной железы, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому (например, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому мягких тканей или саркому матки), синдром Сезари, рак кожи (например, меланому, карциному из клеток Меркеля или немеланомный рак кожи), рак тонкой кишки, плоскоклеточную карциному, рак яичка, рак горла, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия матки, рак влагалища, рак вульвы или соответствующие метастатические поражение.

Примеры инфекционных заболеваний, которые можно лечить или предотвращать с помощью средств на основе IL-2, описанных в настоящем документе, включают, без ограничения, ацинетобактериальные инфекции, актиномикоз, африканскую сонную болезнь (африканский трипаносомоз), СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), амебиаз, анаплазмоз, ангиостронгилез, анизакиоз, сибирскую язву, арканобактериальную гемолитическую инфекцию, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекцию Bacillus cereus, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, бактероидную инфекцию, балантидиаз, бартонеллез, байлисаскаридоз, BK-вирусную инфекцию, черную пьедру, бластоцистоз, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, ботулизм (в том числе детский ботулизм), бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, бубонную чуму, буркхолдериоз, язву бурули, калицивирусную инфекцию (норовирус и саповирус), кампилобактериоз, кандидоз (монилез; молочницу), капилляриоз, болезнь Карриона, болезнь кошачьих царапин, целлюлит, болезнь Шагаса (американский трипаносомоз), мягкий шанкр, ветряную оспу, чикунгунью, хламидиоз, инфекцию Chlamydophila pneumoniae (тайваньский острый респираторный агент или twar), холеру, хромобластомикоз, хитридиомикоз, клонорхоз, колит Clostridium difficile, кокцидиоидомикоз, колорадскую клещевую лихорадку (CTF), простуду (острый вирусный ринофарингит; острый ринит), болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ), конго-крымскую геморрагическую лихорадку (ККГЛ), криптококкоз, криптоспоридиоз, синдром мигрирующей личинки (СМЛ), циклоспориоз, цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку денге, инфекцию Desmodesmus, диентамебиаз, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз (острицы), энтерококковую инфекцию, энтеровирусную инфекцию, эпидемический сыпной тиф, инфекционную эритему (пятую болезнь), внезапную экзантему (шестую болезнь), фасциолез, фасциопсиоз, фатальную семейную бессонницу (FFI), филяриатоз, пищевое отравление Clostridium perfringens, вызванную свободноживущими амебами инфекцию, фузобактериальную инфекцию, газовую гангрену (клостридиальный мионекроз), геотрихоз, синдром Герстманна-Штреусслера-

Шейнкера (ГШШ), жиардиаз, сап, гнатостомоз, гонорею, паховую гранулему (донованоз), стрептококковую инфекцию группы A, стрептококковую инфекцию группы B, инфекцию Haemophilus influenzae, энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВС), хантавирусный легочный синдром (ХЛС), вирусную болезнь Хартленд, инфекцию Helicobacter pylori, гемолитико-уремический синдром (ГУС), геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС), гепатит A, гепатит B, гепатит C, гепатит D, гепатит E, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомоз, бокавирусную инфекцию у человека, эрлихиоз Ehrlichia ewingii у человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), метапневмовирусную инфекцию человека, моноцитарный эрлихиоз человека, папилломавирусную инфекцию человека (ВПЧ), вызванную вирусом парагриппа инфекцию у человека, гименолепидоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр инфекционный мононуклеоз (мононуклеоз), грипп, изоспороз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию Kingella kingae, куру, лихорадку Ласса, легионеллез (болезнь легионеров), легионеллез (понтиакскую лихорадку), лейшманиоз, лепру, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз), лимфатический филяриатоз (слоновость), лимфоцитарный хориоменингит, малярию, марбургскую геморрагическую лихорадку (МГЛ), корь, ближневосточный респираторный синдром (MERS), мелиоидоз (болезнь Уитмора), менингит, менингококковую инфекцию, метагонимоз, микроспоридиоз, контагиозный моллюск (КМ), оспу обезьян, эпидемический паротит, крысиный тиф (эндемический сыпной тиф), микоплазменную пневмонию, мицетому (значения), миаз, неонатальный конъюнктивит (Ophthalmia neonatorum), (новый) вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба (vCJD, nvCJD), нокардиоз, онхоцеркоз (речную слепоту), описторхоз, паракокцидиоидомикоз (южноамериканский бластомикоз), парагонимоз, пастереллез, головной педикулез (головные вши), платяной педикулез (платяные вши), лобковый педикулез (лобковые вши, площицы), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), коклюш, чуму, пневмококковую инфекцию, пневмоцистную пневмонию (ПП), пневмонию, полиомиелит, инфекция Prevotella, первичный амебный менингоэнцефалит (ПАМ), прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, орнитоз, Ку-лихорадку, бешенство, возвратный тиф, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом инфекция, риноспоридиоз, риновирусную инфекцию, риккетсиальную инфекцию, осповидный риккетсиоз, лихорадку Рифт-Валли (ЛРВ), пятнистую лихорадку Скалистых гор (ПЛСГ), ротавирусную инфекцию, краснуху, сальмонеллез, ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром), чесотку, шистосомоз, сепсис, шигеллез (бациллярную дизентерию), опоясывающий лишай (Herpes zoster), оспу (натуральную оспу), споротрихоз, стафилококковое пищевое отравление, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, сифилис, тениоз, столбняк, дерматомикоз бороды и усов (зуд цирюльника), трихофитию головы (стригущий лишай кожи головы), дерматомикоз гладкой кожи (стригущий лишай тела), паховый дерматомикоз (зуд в паху), микоз кистей (стригущий лишай кистей рук), черный лишай, дерматофитию стоп (микоз стоп), Tinea unguium (онихомикоз), отрубевидный лишай

(разноцветный лишай), токсокароз (глазную мигрирующую личинку (OLM)), токсокароз (висцеральную мигрирующую личинку (VLM)), трахому, токсоплазмоз, трихинеллез, трихомониаз, трихуроз (власоглав), туберкулез, туляремию, брюшной тиф, сыпной тиф, инфекцию Ureaplasma urealyticum, калифорнийскую лихорадку, венесуэльский конский энцефалит, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, инфекцию Vibrio vulnificus, энтерит Vibrio parahaemolyticus, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, белую пьедру (Tinea blanca), инфекцию Yersinia pseudotuberculosis, иерсиниоз, желтую лихорадку, лихорадку Зика или зигомикоз.

Средства на основе IL-2, описанные в настоящем документе, как правило, вводят с частотой, которая позволяет поддерживать терапевтически эффективный уровень средств на основе IL-2 в организме пациента, пока пациент не выздоравливает. Например, средства на основе IL-2 могут вводить с частотой, которая позволяет достигать концентрации в сыворотке, достаточной для связывания по меньшей мере приблизительно 1, 2, 5, 10, 20, 30 или 40 средств с каждой молекулой или клеткой-мишенью. В варианте осуществления средство на основе IL-2 вводят раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней, раз в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель или раз в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев. В варианте осуществления средство на основе IL-2 вводят один раз в месяц. В варианте осуществления средство на основе IL-2 вводят один раз в неделю.

Способы введения различных средств (например, молекул антител или слитых белков) известны в уровне техники и описаны ниже. Подходящие дозы используемых средств будут зависеть от возраста и веса субъекта, а также конкретного используемого лекарственного средства.

В варианте осуществления отношение регуляторных Т-клеток (Treg клеток) к нерегуляторным Т-клеткам у субъекта (например, в периферической крови субъекта) повышается после введения. В варианте осуществления отношение регуляторных Т-клеток (Treg клеток) к нерегуляторным Т-клеткам у субъекта (например, в периферической крови субъекта) остается по существу таким же после введения.

Средства на основе IL-2 могут применяться самостоятельно или в виде конъюгата со вторым средством, например, белком, например, молекулой антитела, полимером (например, полиэтиленгликолем (ПЭГ)) или цитокином. В варианте осуществления второе средство включает второе средство на основе IL-2. Такой способ включает введение средства на основе IL-2, отдельно или в виде конъюгата со вторым средством, субъекту, требующему такого лечения.

Волчаночный нефрит

Средства на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые белки IL-2 (например, IL-2-Fc слитые белки), комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут применяться для лечения волчаночного нефрита. Волчаночный нефрит представляет собой аутоиммунное нарушение, которое является формой гломерулонефрита, которая может представлять наиболее тяжелое органное проявление

системной красной волчанки (СКВ). Волчаночный нефрит приводит к появлению аутоантител в почке, например, антител к содержащим нуклеиновые кислоты частицам (антинуклеарных антител (АНА)), которые вызывают воспаление, например, воспаление в нефронах, и нарушает функцию почек, например, выведение отходов жизнедеятельности и фильтрацию. Это может привести к постоянному фиброзу и повреждению почек и, возможно, терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН). Волчаночный нефрит часто развивается у субъекта в течение пяти лет после развития волчанки. В варианте осуществления волчанка, например СКВ и/или волчаночный нефрит, может возникать в результате воздействия комбинации факторов, например, генетических, экологических, иммунорегуляторных, гормональных и/или эпигенетических факторов.

Нарушение баланса Т-клеток вследствие депривации IL-2 может усиливать волчанку у мышей, а IL-2 может восстанавливать баланс Treg:Tcon и препятствовать прогрессированию заболевания. Адаптивный перенос регуляторных Т-клеток, размноженных ex vivo, может подавлять заболевание у мышей, склонных к волчанке. Уменьшение количества Treg клеток обычно ассоциировано с пациентами, имеющими активную СКВ, причем Treg клетки могут снижаться при обострении и повышаться в течение ремиссии.

Существует неудовлетворенная потребность в улучшении лечения волчаночного нефрита. Например, обычные методы иммунодепрессивного лечения не одинаково эффективны. Даже у 35% пациентов с ответом может наблюдаться рецидив. У 5-20% пациентов с волчаночным нефритом развивается терминальная стадия почечной недостаточности (ТХПН) в течение 10 лет с момента первичного события. Ятрогенная токсичность остается проблемой, при этом одной из самых частых причин смертности и патологий являются инфекции.

Примерные симптомы волчаночного нефрита включают, без ограничения перечисленным, кровь в моче (гематурию), протеинурию, вспененную мочу (например, вспененную мочу из-за избытка белка в моче), учащенное мочеиспускание, отеки, синдром Рейно, боль в суставах, перикардит и выпот, артрит, плевральный выпот, высокое артериальное давление, отеки рук, лодыжек и ног, избыточный уровень креатина в крови, мышечные боли, увеличение веса, лихорадку неизвестной этиологии, неврологические осложнения и красную сыпь, которая обычно локализована на лице (например, на носу и лице).

Диагноз волчаночного нефрита может быть основан на анализе мочи и измерении крови, клеточных цилиндров (например, клеточных фрагментов, часто обнаруживаемых в крови и/или канальцах почек) и уровне белка в моче. Диагноз также может быть основан на анализе крови для оценки функции почек, например, анализе крови на креатин с тестом на азот мочевины в крови (АМК) или без него. Кроме того, для проверки функции почек по образцу крови можно измерять расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) у лица. Также может быть выполнена биопсия почки, которую можно использовать для определения стадии волчаночного нефрита. В одном варианте осуществления

волчаночный нефрит классифицируют как одну из шести стадий в соответствии с системой классификации Международного общества нефрологии/Общества патологии почек (ISN/RPS), которая включает минимальный мезангиальный волчаночный нефрит (I класса), мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит (II класса), фокальный волчаночный нефрит (<50% всех клубочков) (III класса), диффузный сегментарный или глобальный волчаночный нефрит (≥50% всех клубочков) (Класс IV), мембранозный волчаночный нефрит (Класс V) или прогрессирующий склерозирующий волчаночный нефрит (>90% всех клубочков) (Класс VI).

В варианте осуществления средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством или процедурой для лечения волчаночного нефрита у субъекта.

Аутоиммунный гепатит

Средства на основе IL-2 (например, варианты IL-2, слитые белки IL-2 (например, IL-2-Fc слитые белки), комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут применяться для лечения аутоиммунного гепатита. Аутоиммунный гепатит является аутоиммунным нарушением, которое поражает печень, приводя к прогрессирующему и хроническому воспалению, а также повреждению печени. Он может приводить к постоянному фиброзу и циррозу печени и/или печеночной недостаточности. В варианте осуществления аутоиммунный гепатит может характеризоваться опосредованным Т-клетками иммунным ответом против аутоантигенов печени, который вызван потерей регуляторного иммунного контроля и толерантности. В варианте осуществления аутоиммунный гепатит может возникать в результате воздействия комбинации факторов, например, генетических, экологических, алиментарных и иммунорегуляторных факторов. В варианте осуществления аутоиммунный гепатит может иметь неизвестную этиологию.

Воспаление печени обычно зависит от баланса между эффекторными Т-клетками и Treg клетками. Для диагностики и модуляции лечения необходима биопсия, при этом пограничный гепатит часто является характерной патологией, обнаруживаемой при биопсии. Пациенты с АИГ могут иметь сниженные уровни IL-2, а Treg хорошо реагируют на восполнение IL-2. Без ограничения теорией, считается, что в варианте осуществления Т-клетки (как Treg, так и эффекторные Т-клетки) играют роль в развитии и сохранении АИГ. Например, нарушение функции Treg и соотношения Treg и эффекторных Т-клеток в воспаленной ткани печени могут служить в качестве потенциальных факторов заболевания.

Существует неудовлетворенная потребность в улучшенном лечении аутоиммунного гепатита. Терапия на основе стероидов считается стандартом лечения. Рецидивы после прекращения лечения наблюдаются почти у всех пациентов (например, от 25% до 100%). Хроническое применение азатиоприна может быть связано с риском развития рака.

Примерные симптомы аутоиммунного гепатита включают, без ограничения перечисленным, боль в суставах, вялость, тошноту, плохой аппетит, боль над печенью в верхней части живота, пожелтение глаз и кожи, темную мочу, сыпь, псориаз, витилиго, акне, утомляемость, паукообразные гемангиомы, гепатомегалию, ректальное кровотечение или рвоту, необъяснимую потерю веса, зуд, отек голеней, лодыжек или стоп и вздутие живота из-за скопления жидкости в брюшной полости. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит приводит к повышению уровней сывороточной трансаминазы, уровней IgG, аутоантител, пограничному гепатиту и/или повышению ферментов печени, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит приводит к снижению уровней IL-2.

Диагноз аутоиммунного гепатита может быть основан на лабораторном исследовании и/или тесте функции печени, например, анализе крови, биопсии печени, УЗИ, допплеровской ультрасонографии, КТ и/или МРТ и холангиографии (рентгеновского исследования желчных протоков). В одном варианте осуществления анализ крови включает одно или более из коагулограммы (например, для измерения факторов свертывания крови), общего анализа крови (CBC), электролитов в крови, теста на билирубин в сыворотке, теста на альбумин в сыворотке, теста на щелочную фосфатазу в сыворотке, теста на сывороточные аминотрансферазы (трансаминазы), теста на протромбиновое время (ПВТ), теста на аланинаминотрансферазу (АЛТ), теста на аспартатаминотрансферазу (АСТ), теста на гамма-глутамилтранспептидазу, теста на лактатдегидрогеназу, теста на 5'-нуклеотидазу, теста на альфа-фетопротеин и теста на митохондриальные антитела. В одном варианте осуществления диагностика аутоиммунного гепатита включает измерение аутоиммунных антител, например, антинуклеарных антител (АНА) и антител к гладким мышцам (АГМА).

В одном варианте осуществления диагностика аутоиммунного гепатита включает количественную оценку по пересмотренным диагностическим критериям (RDC). В одном варианте осуществления количественная оценка RDC включает один или больше из следующих критериев: пол (например, принадлежность к женскому полу); отношение уровней щелочной фосфатазы к уровням аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы; уровни γ-глобулина или IgG; титры АНА, АГМА и антител к микросомальной фракции печени и почек I типа (анти-LKM1), положительный тест на антимитохондриальные антитела, вирусные серологические маркеры, применение лекарственных препаратов с возможным гепатоксическим действием, употребление алкоголя, генотипы HLADR3 или HLADR4, сопутствующие иммунологические заболевания (например, тиреоидит и/или колит) и/или гистологические признаки (например, присутствие или отсутствие пограничного гепатита, плазматических клеток, розеток и/или билиарных изменений). В одном варианте осуществления суммарную оценку RDC>15 классифицируют как аутоиммунный гепатит. В одном варианте осуществления суммарную оценку RDC 10-15 классифицируют как вероятный

аутоиммунный гепатит.

В одном варианте осуществления диагностика аутоиммунного гепатита включает количественную оценку по упрощенным диагностическим критериям (SDC). В одном варианте осуществления суммарную оценку SDC≥7 классифицируют как аутоиммунный гепатит. В одном варианте осуществления суммарную оценку SDC≥6 классифицируют как вероятный аутоиммунный гепатит. В одном варианте осуществления количественная оценка SDC включает один или больше из следующих критериев: присутствие аутоантител (например, антител АНА, АГМА и/или анти-LKM1), уровни иммуноглобулинов (например, уровни γ-глобулина или IgG), вирусный гепатит и/или гистологические признаки, соотвествующие аутоиммунному гепатиту.

В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит можно классифицировать как аутоиммунный гепатит I типа. Аутоиммунный гепатит I типа может возникать в любом возрасте. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит I типа часто может быть связан с другими аутоиммунными нарушениями, например, тиреоидитом, воспалительным заболеванием кишечника, диабетом I типа, болезнью Аддисона. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит можно классифицировать как аутоиммунный гепатит II типа. Аутоиммунный гепатит II типа чаще встречается у детей и лиц юношеского возраста. В одном варианте осуществления аутоиммунный гепатит II типа может быть связан с другими аутоиммунными нарушениями, тиреоидитом, воспалительным заболеванием кишечника, диабетом I типа, болезнью Аддисона.

В одном варианте осуществления средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством или процедурой для лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

Нефротический синдром

Средства на основе IL-2 (например, например, варианты IL-2, слитые белки IL-2 (например, IL-2-Fc слитые белки), комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанный в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут применяться для лечения нефротического синдрома, например, идиопатического нефротического синдрома. Нефротический синдром представляет собой совокупность симптомов, которые указывают на поражение почек, которые включают, без ограничения перечисленным, альбуминурию (повышение содержания белка в моче), гиперлипидемию (уровни жиров и холестерина в крови выше нормальных значений), отеки (например, обычно в ногах, стопах, лодыжках и реже на руках или лице) и/или гипоальбуминемию (низкий уровень альбумина в крови). В одном варианте осуществления нефротический синдром возникает в результате повреждения клубочков почек, что нарушает функцию почек, например, выведение отходов жизнедеятельности и фильтрацию. В одном варианте осуществления при нефротическом синдроме поврежденные клубочки приводят к попаданию по меньшей мере приблизительно 3 граммов белка или больше в мочу при измерении в течение 24-часового периода. В одном варианте осуществления нефротический синдром может приводить к другим нарушениям

состояния здоровья, например, анемии, болезни сердца, повышенному артериальному давлению, накоплению жидкости, образованию тромбов, инфекциям, нарушениям питания, инсульту, инфаркту миокарда, острому повреждению почек, хронической почечной недостаточности, декомпенсированной почечной недостаточности и/или терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН).

В одном варианте осуществления нефротический синдром возникает в результате системной дисрегуляции Т-клеток, например, снижения CD4+ Т-хелперов и увеличения распространенности CD8+ цитотоксических Т-клеток; нарушения баланса между Th2 и Th1 клетками с повышенной продукцией IL-13 и/или сниженной частотой и/или функцией регуляторных Т-клеток.

В одном варианте осуществления нефротический синдром является следствием других заболеваний, которые поражают почки, например, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), болезни минимальных изменений (БМИ), IgA-нефропатии, волчаночного нефрита и мембранозной нефропатии. В одном варианте осуществления нефротический синдром является результатом системных заболеваний, которые поражают весь организм, в том числе, без ограничения, почки, например, диабета, амилоидоза и/или волчанки (например, системной красной волчанки (СКВ) и/или волчаночного нефрита). В одном варианте осуществления идиопатическая невропатия возникает в результате БМИ или первичного ФСГС. В варианте осуществления фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является наиболее распространенной этиологией идиопатического нефротического синдрома у взрослых. В одном варианте осуществления болезнь минимальных изменений (БМИ) является наиболее распространенной этиологией идиопатического нефротического синдрома у детей. В одном варианте осуществления БМИ приводит к снижению уровней регуляторных Т-клеток, связанных с регуляторными Т-клетками цитокинов (например, TGF-β1 и IL-10) и связанных с регуляторными Т-клетками факторов транскрипции (например, FOXP3). В одном варианте осуществления повышение количества регуляторных Т-клеток может вызывать ремиссию ФСГС.

Типичные симптомы нефротического синдрома включают, без ограничения перечисленными, отек, впененную мочу (например, впененную мочу из-за избытка белка в моче), увеличение веса (например, увеличение веса из-за чрезмерной задержки жидкости), утомляемость и потерю аппетита.

Диагноз нефротического синдрома может быть основан на общем анализе мочи и измерении крови, клеточных цилиндров (например, клеточных фрагментов, часто обнаруживаемых в крови и/или канальцах почек), уровней альбумина и/или креатина в моче и уровней белка в моче. Диагноз также может быть основан на анализе крови для оценки функции почек, например, анализе крови на креатин с тестом на азот мочевины в крови (АМК) или без него. Кроме того, для проверки функции почек можно измерять расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) пациента по образцу крови. Также можно проводить биопсию почки.

Нефротический синдром обычно можно лечить с применением стероидов, однако

распространены рецидивы, которые часто требуют применения одного или больше дополнительных терапий.

В одном варианте осуществления средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, применяют в комбинации с другим терапевтическим средством или процедурой для лечения нефротического синдрома у субъекта.

Комбинированная терапия

Средства на основе IL-2 (например, например, варианты IL-2, слитые белки IL-2, комплексы IL-2 или конъюгаты IL-2), описанные в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут применяться в комбинации с другими терапиями.

Например, комбинированная терапия может включать средство на основе IL-2, описанное в настоящем документе, в одном составе и/или вводимое совместно с одним или больше дополнительными терапевтическими средствами, например, одним или больше дополнительными терапевтическими средствами, описанными в настоящем документе. В других вариантах осуществления средства на основе IL-2 вводят в комбинации с другими процедурами терапевтического лечения, например, другими процедурами терапевтического лечения, описанными в настоящем документе. В таких комбинированных терапиях могут преимущественно использовать более низкие дозы вводимых терапевтических средств, что позволяет избежать возможных токсических эффектов или осложнений, связанных с различными монотерапиями.

При использовании в настоящем документе термин "в комбинации" означает, что два (или больше) разных типа лечения применяются у субъекта до развития или во время присутствия у субъекта нарушения. В одном варианте осуществления два или более лечения проводят профилактически, например, до возникновения у субъекта нарушения или диагностирования у него нарушения. В другом варианте осуществления два или более лечения проводят после развития или диагностирования нарушения у субъекта. В одном варианте осуществления одно лечение все еще продолжается, когда начинают доставку второго лечения, в результате чего происходит перекрывание. Это иногда именуется в настоящем описании как "одновременная" или "параллельная доставка". В других вариантах осуществления одно лечение заканчивается до того, как начинается другое лечение. В одном варианте осуществления любого из случаев лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе лечение является более эффективным, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшей величине второго лечения, или второе лечение уменьшает симптомы в большей степени, чем если бы второе лечение вводили в отсутствие первого лечения, или аналогичная ситуация наблюдается с первым лечением. В одном варианте осуществления доставка осуществляется так, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с нарушением, больше, чем наблюдалось бы при применении одного лечения в отсутствие другого. Эффект двух типов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или больше чем аддитивным. Доставка может быть такой, что

эффект первого доставленного лечения все еще можно будет обнаруживать во время доставки второго лечения.

В одном варианте осуществления средство на основе IL-2 вводят в комбинации со второй терапией (например, дополнительным средством) для лечения или предупреждения нарушения, описанного в настоящем документе. В одном варианте осуществления дополнительное средство представляет собой второй средство на основе IL-2, например, средство на основе IL-2, отличающееся от первого средства на основе IL-2. Примеры средств на основе IL-2, которые можно применять в комбинации, включают, без ограничения, любую комбинацию средств на основе IL-2, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления дополнительное средство не является средством на основе IL-2. Например, дополнительное средство может быть малой молекулой или молекулой нуклеиновой кислоты. В еще одном варианте осуществления вторая терапия выбрана из хирургии, лучевой терапии, клеточной терапии (например, терапии стволовыми клетками) или трансплантации органов или тканей.

В одном варианте осуществления вторая терапия включает терапию, выбранную из одного или больше из: заместительной терапии андрогенами, антигормональной терапии, антисывороточной терапии, терапии аутологичным усилением иммунитета, биотерапии, терапии облучением крови, брахитерапии, сердечной ресинхронизирующей терапии, клеточной терапии, терапии с переносом клеток, хелатирующей терапии, химиотерапии, хризотерапии, кобальтотерапии, холодовой компрессионной терапии, криотерапии, электросудорожной терапии, электромагнитной терапии, электронной терапии, электротерапии, ферментной заместительной терапии, эпигенетической терапии, заместительной терапии эстрогенами, экстракорпоральной ударно-волновой терапии, терапии быстрыми нейтронами, фторидной терапии, генотерапии, тепловой терапии, противогельминтной терапии, гормональной терапии, гормонозаместительной терапии, иммуномодуляторной терапии, гипербарической оксигенотерапии, гипертермиотерапии, иммунодепрессивной терапии, иммунотерапии, интраоперационной электронно-лучевой терапии, интраоперационной лучевой терапии, инверсионной терапии, лазерной терапии, светотерапии, литиевой терапии, низкоинтенсивной лазерной терапии, магнитотерапии, магнитно-резонансной терапии, терапии медицинским газом, лечебного питания, молекулярной шаперонной терапии, молекулярной терапии, терапии моноклональными антителами, аэроионизационной терапии, нейтронозахватной терапии, нейтронной терапии, пероральной регидратационной терапии, осмотерапии, кислородной терапии, озонотерапии, паллиативной терапии, терапии частицами, фаготерапии, фонематической неврологической гипохромной терапии, фотодинамической терапии, фототерапии, фототермальной терапии, физиотерапии, пролотерапии, протеиновой терапии, протонной терапии, терапии импульсным электромагнитным полем, ПУВА-терапии, лучевой терапии, регидратационной терапии, респираторной терапии, консервативной терапии, серотерапии, терапии стволовыми клетками, стереотаксической лучевой терапии, направленной терапии, термотерапии, ТК-клеточной терапии, толерогенной терапии,

трансдермальной непрерывной оксигенотерапии, терапии УФ-излучением или виротерапии.

Примеры терапий, которые можно применять в комбинации со средством на основе IL-2, описанным в настоящем документе, для лечения или предупреждения других нарушений, также описаны в разделе "Способы лечения или предупреждения нарушений" в настоящем документе.

Настоящее изобретение также включает любой из следующих пронумерованных параграфов:

1. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее вариант IL-2 человека, включающий аминокислотное изменение (например, замену) в одном или более положениях, выбранных из: T3, H16, I28, K35, R38, F42, E68, V69, Q74, D84, S87, N88, I92, C125, Q126 или их комбинации.

2. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 1, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 или их комбинации.

3. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 1 или 2, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях V69 и Q74.

4. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-3, где аминокислотной заменой является V69A.

5. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-4, где аминокислотной заменой является Q74P.

6. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-5, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, I92, D84 или их комбинации.

7. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-6, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении H16, необязательно, где аминокислотной заменой является H16N, H16L или H16D.

8. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 7, где аминокислотной заменой является H16N.

9. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 7, где аминокислотной заменой является H16L.

10. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-9, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении в I92, необязательно, где аминокислотной заменой является I92S.

11. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-10, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении D84, необязательно, где аминокислотной заменой является D84V.

12. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-11, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, R38, F42, E68 или их комбинации.

13. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-12, включающее

аминокислотное изменение (например, замену) в положении K35, необязательно, где аминокислотной заменой является K35E.

14. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-13, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении R38, необязательно, где аминокислотной заменой является R38E, R38N или R38Q.

15. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 14, где аминокислотной заменой является R38N.

16. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 15, где аминокислотной заменой является R38Q.

17. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-16, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении F42, необязательно, где аминокислотной заменой является F42K или F42Q.

18. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 17, где аминокислотной заменой является F42Q.

19. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 1, включающее аминокислотное изменение (например, замену):

(i) в положении V69 и Q74 и/или в положении K35; и

(ii) в положении H16, I92 или D84; и, необязательно

(iii) в положении R38, F42, E68 или их комбинации.

20. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 1, включающее аминокислотное изменение (например, замену):

(i) в положении V69 и Q74 и/или в положении K35; и

(ii) в положении H16, I92 или D84; и

(iii) в положении R38, F42, E68 или их комбинации.

21. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 1, включающее аминокислотное изменение (например, замену):

(i) в положении V69 и Q74 и/или в положении K35; и

(ii) в положении H16, I92 или D84; или

(iii) в положении R38, F42, E68 или их комбинации.

22. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 1, включающее аминокислотное изменение (например, замену):

(i) в положении V69 и Q74; и/или в положении K35; и

(ii) в положении H16, I92, D84 или их комбинации, и

(iii) в положении R38, F42, E68 или их комбинации.

23. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 19-22, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и H16, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и H16N или H16L, соответственно, необязательно, где аминокислотными заменами являются V69A, Q74P и H16L.

24. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 19-22, включающее

аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и I92, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и I92S, соответственно.

25. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 19-22, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и D84, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и D84V, соответственно.

26. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 21, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38Q, соответственно.

27. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 21, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и F42, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и F42Q, соответственно.

28. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 21, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38N, соответственно.

29. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 21, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и R38E, соответственно.

30. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 19-22, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35 и H16, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E и H16N или H16L, соответственно.

31. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 30, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E и H16N.

32. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 30, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E и H16L.

33. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 19, 20 или 22, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, K35, H16 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, K35E, H16N и R38N соответственно.

34. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 19, 20 или 22, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении V69, Q74, H16 и R38, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P, H16N или H16L, и R38N или R38Q соответственно, необязательно, где аминокислотными заменами являются V69A, Q74P, H16N или H16L и R38Q.

35. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 34, где аминокислотные замены являются V69A, Q74P, H16L и R38Q.

36. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-35, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, E68, S87, N88, Q126 или их комбинации.

37. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-36, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении I28, необязательно, где аминокислотной заменой является I28T или I28F.

38. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-37, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении E68, необязательно, где аминокислотной заменой является E68Q или E68N.

39. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-38, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении S87, необязательно, где аминокислотной заменой является S87R.

40. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-39, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении N88, необязательно, где аминокислотной заменой является N88S, N88L или N88D.

41. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-40, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении Q126, необязательно, где аминокислотной заменой является Q126T, Q126K или Q126R.

42. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-41, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях C125.

43. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 42, где аминокислотной заменой является C125S.

44. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-43, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3.

45. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 44, где аминокислотной заменой является T3A.

46. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-45, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является V69A, Q74P и C125S соответственно.

47. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 46, дополнительно включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положении T3, H16, I92 или их комбинации.

48. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 46 или 47, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S соответственно.

49. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 46-48, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P и C125S соответственно.

50. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 48 или 49, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P и C125S.

51. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 48, где аминокислотной заменой является H16N, V69A, Q74P и C125S.

52. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 46-48, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях H16, V69, Q74, I92 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является H16L, V69A, Q74P, I92S и C125S, соответственно.

53. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 46 или 47, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях T3, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, V69A, Q74P и C125S, соответственно.

54. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 53, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях T3, H16, V69, Q74 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, H16N или H16L, V69A, Q74P и C125S соответственно.

55. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 53, включающее аминокислотное изменение (например, замену) в положениях T3, V69, Q74, I92 и C125, необязательно, где аминокислотной заменой является T3A, H16N, V69A, Q74P, I92S и C125S соответственно.

56. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 1, где вариант IL-2 человека включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, ID NO:3 SEQ, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

57. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 56, где вариант IL-2 человека включает аминокислотную последовательность, показанную как SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности с ней, или отличающуюся от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 аминокислотами.

58. Средство на основе IL-2 согласно любому из предыдущих параграфов, где вариант IL-2 человека слит с не относящимся к IL-2 фрагментом через линкер, где линкер является полипептидным линкером, необязательно, где полипептидный линкер представляет собой гибкий линкер, жесткий линкер или расщепляемый линкер.

59. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 58, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер (например, $(G_4S)_n$ линкер, где n=1, 2, 3, 4, 5, 6 или больше (SEQ ID NO: 1020)), богатый пролином удлиненный линкер (например, V1 GPc, V2, GPGc, V3 GcGcP, целлюлазный линкер 4, целлюлазный линкер 4), жесткий линкер (например, $A(EAAAK)_nA$, где n=2, 3, 4, 5 или больше (SEQ ID NO: 1021); REPR_12), не GS-линкер (например, $(GGGSA)_n$, где n=1, 2, 3, 4, 5 или больше (SEQ ID NO: 1022)) или шарнирную область иммуноглобулина или ее часть.

60. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 58 или 59, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий $(G_4S)_1$ (SEQ ID NO: 1023), $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 1024), $(G_4S)_3$ (SEQ ID NO: 1025), $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), $(G_4S)_5$ (SEQ ID NO: 1026) или $(G_4S)_6$ (SEQ ID NO: 1027).

61. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 60, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

62. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 58, где полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 или SEQ ID NO: 55.

63. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 62, где полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48.

64. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 58-63, где фрагмент, не относящийся к IL-2, представляет собой Fc-область иммуноглобулина или ее фрагмент или часть.

65. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 64, где Fc-область иммуноглобулина включает Fc-область IgG, Fc-область IgD, Fc-область IgA, Fc-область IgM или Fc-область IgE, или их фрагмент или часть.

66. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 65, где Fc-область IgG включает Fc-область человеческого IgG1 дикого типа, Fc-область человеческого IgG2 дикого типа или Fc-область человеческого IgG4 дикого типа, или их фрагмент или часть.

67. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 65, где Fc-область IgG включает мутантную Fc-область IgG1 (например, аллотипа IgG1 m3) или мутантную Fc-область IgG4, или их фрагмент или часть.

68. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 67, включающее мутантную Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG4 является человеческой.

69. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 67 или 68, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Ser228, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) в положении Ser228 является S228P.

70. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 67-69, где мутантная

Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Arg409, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) в положении Arg409 является R409K.

71. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 67-70, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) является T307Q, Q311V и A378V соответственно.

72. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 67 или 68, где мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47.

73. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 67, включающее мутантную Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG1 является человеческой.

74. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 67 или 73, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Asn297, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) в положении Asn297 является N297G.

75. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 67 или 73, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Leu234, Leu235 и Pro329, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотными изменениями (например, заменами) являются L234A, L235A и P329G соответственно.

76. Средство на основе IL-2 согласно параграфам 67 или 73-75, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) является T307Q, Q311V и A378V соответственно.

77. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 67 или 73, где мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID SEQ: 1003.

78. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 67 или 73, где мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или последовательность по меньшей мере с 95% идентичностью последовательности с ней.

79. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 58-77, где не относящийся к IL-2 фрагмент ингибирует или снижает способность средства на основе IL-2 индуцировать опосредованные Fc-рецептором иммунные эффекторные функции.

80. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее вариант IL-2,

включающий аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001 или SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент; где средство на основе IL-2 включает Gly-Ser линкер, необязательно, где Gly-Ser линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), и где вариант IL-2 слит через Gly-Ser линкер с Fc-областью IgG, включающей аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 1003.

81. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 80, где средство на основе IL-2 включает последовательность варианта IL-2, включающую аминокислотную последовательность, показанную как SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5.

82. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 1004, SEQ ID NO: 1005, SEQ ID NO: 1006, SEQ ID NO: 1007, SEQ ID NO: 1008 или SEQ ID NO: 1009, или ее функциональный фрагмент.

83. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 1004, SEQ ID NO: 1005, SEQ ID NO: 1006, SEQ ID NO: 1007, SEQ ID NO: 1008 или SEQ ID NO: 1009, или ее функциональный фрагмент

84. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, 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, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130 или SEQ ID NO: 131, или ее функциональный фрагмент.

85. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169, или ее функциональный фрагмент.

86. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207, или ее функциональный фрагмент.

87. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244 или SEQ ID NO: 245, или ее функциональный фрагмент.

88. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 282 или SEQ ID NO: 283, или ее функциональный фрагмент.

89. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 320 или SEQ ID NO: 321, или ее функциональный фрагмент.

90. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 336, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 358 или SEQ ID NO: 359, или ее функциональный фрагмент.

91. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или ее функциональный фрагмент.

92. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или ее функциональный фрагмент.

93. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или ее функциональный фрагмент.

94. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или ее функциональный фрагмент.

95. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или ее функциональный фрагмент.

96. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 249 или ее функциональный фрагмент.

97. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или ее функциональный фрагмент.

98. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или ее функциональный фрагмент.

99. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или ее функциональный фрагмент.

100. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 или ее функциональный фрагмент.

101. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142 или ее функциональный фрагмент.

103. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180 или ее функциональный фрагмент.

104. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218 или ее функциональный фрагмент.

105. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 256 или ее функциональный фрагмент.

106. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294 или ее функциональный фрагмент.

107. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 332 или ее функциональный фрагмент.

108. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60 или ее функциональный фрагмент.

109. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98 или ее функциональный фрагмент.

110. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136 или ее функциональный фрагмент.

111. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174 или ее функциональный фрагмент.

112. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212 или ее функциональный фрагмент.

113. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 250 или ее функциональный фрагмент.

114. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 288 или ее функциональный фрагмент.

115. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 326 или ее функциональный фрагмент.

116. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или ее функциональный фрагмент.

117. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее функциональный фрагмент.

118. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или ее функциональный фрагмент.

119. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или ее функциональный фрагмент.

120. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221 или ее функциональный фрагмент.

121. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или ее функциональный фрагмент.

122. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или ее функциональный фрагмент.

123. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или ее функциональный фрагмент.

124. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1004 или ее функциональный фрагмент.

125. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1005 или ее функциональный фрагмент.

126. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1006 или ее функциональный фрагмент.

127. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1007 или ее функциональный фрагмент.

128. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1008 или ее функциональный фрагмент.

129. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1009 или ее функциональный фрагмент.

130. Средство на основе IL-2 согласно любому из предыдущих параграфов, где аминокислотное изменение(я) (например, замена(ы)) предоставляет средству на основе IL-2 по меньшей мере одно или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или все) следующих свойств по сравнению с референсным средством на основе IL-2, которое не включает такое аминокислотное изменение(я) (например, замену(ы)):

(i) повышенная или увеличенная экспрессия средства на основе IL-2;

(ii) ингибированная или сниженная агрегация средства на основе IL-2;

(iii) повышенная или увеличенная стабильность средства на основе IL-2;

(iv) улучшенный или увеличенный полупериод существования средства на основе IL-2;

(v) ингибированный или сниженный обмен и/или клиренс средства на основе IL-2;

(vi) ингибированное или сниженное (например, умеренно ингибированное или сниженное) или по существу не измененное связывание средства на основе IL-2 с CD25 человека;

(vii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD122 человека;

(viii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD132 человека; или

(ix) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к димерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека;

(x) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками);

(xi) селективная активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках; и/или

(xii) улучшенная или увеличенная, или уменьшенная или сниженная, способность

индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

131. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 130, где референсное средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031, SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, или ее функциональный фрагмент.

132. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее: вариант IL-2 человека, включающий одно или больше аминокислотных изменений (например, замен), выбранных из H16D, H16N, H16L, I28T, K35E, R38Q, R38N, R38E, F42K, F42Q, V69A, Q74P, D84V, S87R, N88L, N88S, I92S, C125S; полипептидный линкер; и фрагмент, не относящийся к IL-2; где аминокислотное изменение(я) (например, замена(ы)) предоставляет средству на основе IL-2 по меньшей мере одно или больше следующих свойств по сравнению с референсным средством на основе IL-2, не включающим такое аминокислотное изменение(я) (например, замену(ы)):

(i) улучшенная или увеличенная экспрессия средства на основе IL-2;

(ii) ингибированная или сниженная агрегация средства на основе IL-2;

(iii) повышенная или увеличенная стабильность средства на основе IL-2;

(iv) улучшенный или увеличенный полупериод существования средства на основе IL-2;

(v) ингибированный или сниженный обмен и/или клиренс средства на основе IL-2;

(vi) ингибированное или сниженное (например, умеренно ингибированное или сниженное) или по существу не измененное связывание средства на основе IL-2 с CD25 человека;

(vii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD122 человека;

(viii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD132 человека;

(ix) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к димерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека;

(x) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками);

(xi) селективная активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках; и/или

(xii) улучшенная или увеличенная, или уменьшенная или сниженная, способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность, выживание и/или пролиферацию Treg клеток.

133. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 132, где вариант IL-2 человека включает аминокислотное изменение(я) (например, замену(ы)):

(i) C125S;

(ii) V69A, Q74P и C125S;

(iii) H16D, V69A, Q74P и C125S;

(iv) H16N, V69A, Q74P и C125S;

(v) H16L, V69A, Q74P и C125S;
(vi) I28T, V69A, Q74P и C125S;
(vii) V69A, Q74P, D84V и C125S;
(viii) V69A, Q74P, S87R и C125S;
(ix) V69A, Q74P, N88L и C125S;
(x) V69A, Q74P, N88S и C125S;
(xi) V69A, Q74P, I92S и C125S;
(xii) K35E, V69A, Q74P и C125S;
(xiii) K35E, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xiv) K35E, H16L, V69A, Q74P и C125S;
(xv) K35E, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xvi) K35E, I92S, V69A, Q74P и C125S;
(xvii) R38Q, V69A, Q74P и C125S;
(xviii) R38Q, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xix) R38Q, H16L, V69A, Q74P и C125S;
(xx) R38Q, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxi) R38Q, I92S, Q74P и C125S;
(xxii) R38N, V69A, Q74P и C125S;
(xxiii) R38N, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxiv) R38N, H16L, V69A, Q74P и C125S;
(xxv) R38N, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxvi) R38N, I92S, Q74P и C125S;
(xxvii) R38E, V69A, Q74P и C125S;
(xxviii) F42K, V69A, Q74P и C125S;
(xxix) F42Q, V69A, Q74P и C125S;
(xxx) F42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P и C125S;
(xxxi) R38N, S87R, V69A, Q74P и C125S;
(xxxii) R38E, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxxiii) R38E, D84V, V69A, Q74P и C125S;
(xxxiv) R38E, S87R, V69A, Q74P и C125S;
(xxxv) R38E, I92S, V69A, Q74P и C125S;
(xxxvi) F42Q, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxxvii) F42Q, I92S, V69A, Q74P и C125S;
(xxxviii) K35E, R38N, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xxxix) T3A, H16N, V69A, Q74P и C125S;
(xl) T3A, H16L, V69A, Q74P и C125S; или
(xli) T3A, V69A, Q74P, I92S и C125S.

134. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 133, где вариант IL-2 человека включает аминокислотное изменение(я) (например, замену(ы)): (i) H16N, V69A, Q74P и C125S, или (ii) H16L, V69A, Q74P и C125S.

135. Средство на основе интерлейкина-2 (IL-2), включающее вариант IL-2 человека, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001 или SEQ ID NO: 1002, или ее функциональный фрагмент, или аминокислотную последовательность по меньшей мере с 90% идентичностью последовательности с ней; полипептидный линкер; и фрагмент, не относящийся к IL-2; где средство на основе IL-2 демонстрирует по меньшей мере одно или больше следующих свойств по сравнению с референсным средством на основе IL-2, которое не включает вариант полипептида IL-2 человека:

(i) повышенная или увеличенная экспрессия средства на основе IL-2;

(ii) ингибированная или сниженная агрегация средства на основе IL-2;

(iii) повышенная или увеличенная стабильность средства на основе IL-2;

(iv) улучшенный или увеличенный полупериод существования средства на основе IL-2;

(v) ингибированный или сниженный обмен и/или клиренс средства на основе IL-2;

(vi) ингибированное или сниженное (например, умеренно ингибированное или сниженное) или по существу не измененное связывание средства на основе IL-2 с CD25 человека;

(vii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD122 человека;

(viii) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к CD132 человека;

(ix) ингибированная или сниженная аффинность средства на основе IL-2 к димерному рецептору IL-2, состоящему из CD122 человека и CD132 человека;

(x) селективное связывание с регуляторными Т-клетками (например, Foxp3+ Т-клетками); или

(xi) селективная активация сигнального пути IL-2 в Treg клетках; или

(xii) улучшенная или увеличенная, или уменьшенная или сниженная, способность индуцировать или стимулировать экспансию, активность и/или пролиферацию Treg.

136. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 135, где вариант IL-2 человека включает аминокислотную последовательность, показанную как SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5.

137. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 132-136, где вариант IL-2 человека слит с не относящимся к IL-2 фрагментом через линкер, где линкер является полипептидным линкером, необязательно, где полипептидный линкер представляет собой

гибкий линкер, жесткий линкер или расщепляемый линкер.

138. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 137, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер (например, $(G_4S)n$ линкер, где n=1, 2, 3, 4, 5, 6 или больше (SEQ ID NO: 1020)), богатый пролином удлиненный линкер (например, V1 GPc, V2, GPGc, V3 GcGcP, целлюлазный линкер 4, целлюлазный линкер 4), жесткий линкер (например, A(EAAAK)nA, где n=2, 3, 4, 5 или больше (SEQ ID NO: 1021); REPR_12), не GS-линкер (например, (GGGSA)n, где n=1, 2, 3, 4, 5 или больше (SEQ ID NO: 1022)), или шарнирную область иммуноглобулина или ее часть.

139. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 137 или 138, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий $(G_4S)_1$ (SEQ ID NO: 1023), $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 1024), $(G_4S)_3$ (SEQ ID NO: 1025), $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), $(G_4S)_5$ (SEQ ID NO: 1026) или $(G_4S)_6$ (SEQ ID NO: 1027).

140. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 130, где полипептидный линкер представляет собой Gly-Ser линкер, включающий $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

141. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 137, где полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 или SEQ ID NO: 55.

142. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 141, где полипептидный линкер включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48.

143. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 132-142, где не относящийся к IL-2 фрагмент представляет собой Fc-область иммуноглобулина или ее фрагмент или часть.

144. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 143, где Fc-область иммуноглобулина включает Fc-область IgG, Fc-область IgD, Fc-область IgA, Fc-область IgM или Fc-область IgE, или их фрагмент или часть.

145. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 144, где Fc-область IgG включает Fc-область человеческого IgG1 дикого типа, Fc-область человеческого IgG2 дикого типа или Fc-область человеческого IgG4 дикого типа, или их фрагмент или часть.

146. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 144, где Fc-область IgG включает мутантную Fc-область IgG1 (например, аллотипа IgG1 m3) или мутантную Fc-область IgG4, или их фрагмент или часть.

147. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 146, включающее мутантную Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG4 является человеческой.

148. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 146 или 147, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть, включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Ser228, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) в положении Ser228 является S228P.

149. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 146-148, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Arg409, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) в положении Arg409 является R409K.

150. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 146-149, где мутантная Fc-область IgG4 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) является T307Q, Q311V и A378V соответственно.

151. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 146 или 147, где мутантная Fc-область IgG4 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47.

152. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 146, включающее мутантную Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть, где мутантная Fc-область IgG1 является человеческой.

153. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 146 или 152, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотное изменение (например, замену) в положении Asn297, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотным изменением (например, заменой) в положении Asn297 является N297G.

154. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 146 или 152, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Leu234, Leu235 и Pro329, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотными изменениями (например, заменами) являются L234A, L235A и P329G соответственно.

155. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 146 или 152-154, где мутантная Fc-область IgG1 или ее фрагмент или часть включает аминокислотные изменения (например, замены) в положении Thr307, Gln311 и Ala378, при нумерации согласно системе нумерации EU, необязательно, где аминокислотными изменениями (например, заменами) являются T307Q, Q311V и A378V соответственно.

156. Средство на основе IL-2 согласно параграфу 146 или 152, где мутантная Fc-область IgG1 включает аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 1003.

157. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 132-156, где не относящийся к IL-2 фрагмент ингибирует или уменьшает способность средства на основе IL-2 вызывать опосредованные Fc-рецептором иммунные эффекторные функции.

158. Средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 132-157, где референсное средство на основе IL-2 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1031, SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO:2.

159. Средство на основе IL-2 согласно любому из предыдущих параграфов, которое образует димер (например, гомодимер или гетеродимер).

160. Средство на основе IL-2 согласно любому из предыдущих параграфов, включающее комплекс средства на основе IL-2/антитела против IL-2.

161. Средство на основе IL-2 согласно любому из предыдущих параграфов, включающее конъюгат.

162. Фармацевтическая композиция, включающая средство на основе IL-2 согласно любому из предыдущих параграфов и фармацевтически приемлемый носитель.

163. Нуклеиновая кислота, кодирующая средство на основе IL-2 согласно любому из предыдущих параграфов.

164. Вектор (например, вектор экспрессии), включающий нуклеиновую кислоту согласно параграфу 163.

165. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту согласно параграфу 135 или вектор согласно параграфу 164.

166. Способ получения средства на основе IL-2, включающий культивирование (например, поддерживание) клетки согласно параграфу 156 при условиях, обеспечивающих экспрессию средства на основе IL-2.

167. Способ согласно параграфу 157, дополнительно включающий получение средства на основе IL-2.

168. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток (например, in vitro, ex vivo или in vivo) с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, средства на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-152 или фармацевтической композиции согласно параграфу 153.

169. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток (например, in vitro, ex vivo или in vivo) с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, средства на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-161 или фармацевтической композиции согласно параграфу 162.

170. Способ индукции иммунной толерантности у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества средства на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-161 или фармацевтической композиции согласно параграфу 162.

171. Способ лечения нарушения (например, аутоиммунного заболевания, рака), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества средства на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-161 или фармацевтической композиции согласно параграфу 162.

172. Композиция для применения в способе лечения нарушения (например, аутоиммунного заболевания или рака), включающем введение нуждающемуся в этом

субъекту средства на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-161 или фармацевтической композиции согласно параграфу 162.

173. Набор, включающий средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-161 или фармацевтическую композицию согласно параграфу 162 и инструкции по применению.

174. Контейнер, включающий средство на основе IL-2 согласно любому из параграфов 1-161 или фармацевтическую композицию согласно параграфу 162.

175. Способ лечения нарушения (например, аутоиммунного заболевания, рака), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества нуклеиновой кислоты согласно параграфу 163.

176. Композиция для применения в способе лечения нарушения (например, аутоиммунного заболевания или рака), включающем введение нуждающемуся в этом субъекту нуклеиновой кислоты согласно параграфу 163.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой из следующих пронумерованных вариантов осуществления:

1. Вариант интерлейкина-2 (IL-2), включающий:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N и/или аминокислотную замену I92S, и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

соответствующий человеческому IL-2 дикого типа (например, SEQ ID NO: 1031).

2. Вариант IL-2 согласно варианту осуществления 1, дополнительно включающий аминокислотную замену T3A.

3. Вариант IL-2 согласно варианту осуществления 1 или 2, включающий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не больше чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

4. Вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-3, который селективно стимулирует регуляторные Т-клетки (Treg клетки).

5. Слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

6. Слитый белок IL-2 согласно варианту осуществления 5, дополнительно включающий Fc-область.

7. Слитый белок IL-2 согласно варианту осуществления 6, где Fc-область включает Fc-область аллотипа IgG1 m3, включающую замену N297G согласно нумерации EU.

8. Слитый белок IL-2 согласно варианту осуществления 6 или 7, где Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

9. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 6-8, где Fc-

область слита с С-концом варианта IL-2.

10. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 6-9, дополнительно включающий линкер.

11. Слитый белок IL-2 согласно варианту осуществления 10, где линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

12. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 6-11, включающий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

13. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 6-12, который образует димер.

14. Комплекс IL-2, включающий вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 и молекулу антитела против IL-2.

15. Конъюгат IL-2, включающий вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 и не относящийся к IL-2 фрагмент.

16. Фармацевтическая композиция, включающая вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция, включающая слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Фармацевтическая композиция, включающая комплекс IL-2 согласно варианту осуществления 14 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Фармацевтическая композиция, включающая конъюгат IL-2 согласно варианту осуществления 15 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Нуклеиновая кислота, кодирующая вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

21. Нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13.

22. Нуклеиновая кислота, кодирующая комплекс IL-2 согласно варианту осуществления 14.

23. Нуклеиновая кислота, кодирующая конъюгат IL-2 согласно варианту осуществления 15.

24. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 20.

25. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 21.

26. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 22.

27. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 23.

28. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 20.

29. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 21.

30. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 22.

31. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 23.

32. Способ получения варианта IL-2, включающий культивирование клетки согласно варианту осуществления 28 при условиях, которые обеспечивают экспрессию варианта IL-2.

33. Способ получения слитого белка IL-2, включающий культивирование клетки согласно варианту осуществления 29 при условиях, которые обеспечивают экспрессию слитого белка IL-2.

34. Способ получения комплекса IL-2, включающий культивирование клетки согласно варианту осуществления 30 при условиях, которые обеспечивают экспрессию комплекса IL-2.

35. Способ получения конъюгата IL-2, включающий культивирование клетки согласно варианту осуществления 31 при условиях, которые обеспечивают экспрессию конъюгата IL-2.

36. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, варианта IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

37. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, слитого белка IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13.

38. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, комплекса IL-2 согласно варианту осуществления 14.

39. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, конъюгата IL-2 согласно варианту осуществления 15.

40. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, варианта IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

41. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13.

42. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, комплекса IL-2 согласно варианту осуществления 14.

43. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 согласно варианту осуществления 15.

44. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

45. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 согласно варианту осуществления 5-13.

46. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 согласно варианту осуществления 14.

47. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 согласно варианту осуществления 15.

48. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

49. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13.

50. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 согласно варианту осуществления 14.

51. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение

нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 согласно варианту осуществления 15.

52. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

53. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13.

54. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 согласно варианту осуществления 14.

55. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 согласно варианту осуществления 15.

56. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

57. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13.

58. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 согласно варианту осуществления 14.

59. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 согласно варианту осуществления 15.

60. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4.

61. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13.

62. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 согласно варианту осуществления 14.

63. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 согласно варианту осуществления 15.

64. Набор, включающий вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 и инструкции по применению.

65. Набор, включающий слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13 и инструкции по применению.

66. Набор, включающий комплекс IL-2 согласно варианту осуществления 14 и инструкции по применению.

67. Набор, включающий конъюгат IL-2 согласно варианту осуществления 15 и инструкции по применению.

68. Вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

69. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

70. Комплекс IL-2 согласно варианту осуществления 14 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

71. Конъюгат IL-2 согласно варианту осуществления 15 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

72. Вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

73. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

74. Комплекс IL-2 согласно варианту осуществления 14 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

75. Конъюгат IL-2 согласно варианту осуществления 15 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

76. Вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

77. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

78. Комплекс IL-2 согласно варианту осуществления 14 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

79. Конъюгат IL-2, согласно варианту осуществления 15 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

80. Вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

81. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

82. Комплекс IL-2 согласно варианту осуществления 14 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

83. IL-2, конъюгат согласно варианту осуществления 15 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

84. Вариант IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 1-4 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

85. Слитый белок IL-2 согласно любому из вариантов осуществления 5-13 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

86. Комплекс IL-2 согласно варианту осуществления 14 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

87. Конъюгат IL-2 согласно варианту осуществления 15 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Идентификация мутаций, которые препятствуют агрегации IL-2

Библиотека открытых рамок считывания (ORF), кодирующих мутеины IL-2 человека, была создана с помощью сайт-насыщающего мутагенеза (метода мутагенеза, при котором полученная библиотека содержит набор ORF, каждая из которых содержит точечные мутации, в результате чего каждая аминокислота представлена в каждом положении в ОРФ). Для улучшения стабильности и предотвращения неправильного дисульфидного спаривания все молекулы IL-2, обсуждаемые в Примерах, содержат мутацию C125S, как показано на **ФИГ. 1В**.

Затем ПЦР-ампликоны, входящие в библиотеку ORF, кодирующие мутеины IL-2, клонировали в дрожжевой вектор экспрессии, что обеспечивало слияние каждого мутагенизированного мутеина человеческого IL-2 с HA-меткой и Myc-меткой и с дрожжевым Aga2p полипептидом. Полученный дрожжевой вектор экспрессии использовали для трансформации дрожжевых клеток, как описано в Boder and Wittrup (1997) Nat Biotechnol 15(6):553-557. Клетки дрожжей, клонально экспрессирующие библиотеку мутеинов IL-2, сортировали однократно с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) на предмет содержания клонов, экспрессирующих полноразмерные мутеины IL-2, на что указывало присутствие Myc и HA меток.

Затем полученную популяцию дважды сортировали для дальнейшего отбора клонов, которые демонстрировали как высокую экспрессию кодируемого мутеина IL-2, измеряемую при окрашивании антителом против Myc и соответствующим флуоресцентным вторичным антителом, так и высокую способность связывания экспрессированного мутеина IL-2 с низкоаффинным рецептором IL-2 (IL2-Ra/CD25) (**ФИГ. 2**). В частности, дрожжевые клетки инкубировали с различными уровнями рекомбинантного человеческого CD25, содержащего 6×His метку ("6×His", раскрытую как SEQ ID NO: 1028) и определяли количество связанного CD25 с помощью проточной цитометрии при использовании антитела против 6×His ("6×His", раскрытого как SEQ ID NO: 1028) и соответствующего флуоресцентного вторичного антитела. Для идентификации обогащенных мутаций использовали секвенирование по Сэнгеру отдельных клонов и секвенирование всей популяции с использованием секвенирования следующего поколения.

Мутация V69A появлялась с очень высокой частотой после выполнения этапов сортировки. Сообщали, что такая мутация в сочетании с Q74P увеличивает аффинность к

CD25, как описано в публикации Rao et al. (2005) Biochem 44:10696-10701. Чтобы подтвердить это наблюдение, мутеин IL-2, включающий аминокислотные замены V69A/Q74P, оценивали в следующих анализах. Вкратце, отдельные клоны дрожжей, экспрессирующие IL-2 или мутеины IL-2 с аминокислотной заменой(ами) V69A/Q74P, E68Q, V69A, I114W, L721, N71Y или M104D на своей поверхности, титровали рекомбинантным CD25 для определения аффинности связывания (K_D) и относительной фракции активных молекул IL-2 на поверхности дрожжей (определяемую по относительной связывающей способности=отношение связанного CD25 к экспрессированному мутеину IL-2). Несколько мутаций значительно повышали процент активных молекул IL-2, экспрессируемых на поверхности дрожжевых клеток, но ни одна из них не повышала аффинность связывания с CD25. В отличие от предыдущего сообщения, V69A/Q74P снижали аффинность связывания с CD25 (**ФИГ. 3А**), обеспечивая при этом самую высокую наблюдаемую долю протестированных активных молекул IL-2 (**ФИГ. 3В**). Эти результаты показывают, что замены V69A/Q74P не повышают аффинность связывания молекулы IL-2 с CD25, а скорее стабилизируют молекулу IL-2 в активной конформации, достаточной для связывания с CD25.

Для дальнейшей оценки влияния замен V69A/Q74P на стабильность IL-2, последовательность IL-2 дикого типа и последовательность IL-2 V69A/Q74P клонировали в плазмиду для экспрессии в человеческих клетках в виде слитой конструкции с Fc частью человеческого IgG1, которая включает мутацию N297G для удаления сайта гликозилирования в Fc (SEQ ID NO: 40). Оба белка трансфицировали в систему экспрессии Expi293 (Thermo Fisher Scientific), очищали из супернатанта при использовании белка А и анализировали на стабильность. Слитый белок, содержащий IL-2 дикого типа (WT), был в значительной степени агрегирован, что определяли с помощью анализа его температуры плавления (**ФИГ. 4А**) и с помощью эксклюзионной хроматографии (**ФИГ. 4В**). В совокупности комбинация анализов с использованием поверхностной дрожжевой экспрессии и анализа IL-2-Fc слитых белков иллюстрирует мутации, в особенности V69A и комбинацию V69A/Q74P, которые повышают стабильность IL-2 с минимальным влиянием на аффинность связывания с CD25.

Пример 2: Получение мутеинов IL-2, которые снижают аффинность связывания с компонентами рецептора IL-2 средней аффинности (CD122, CD132 или димером CD122/CD132)

Мутеины IL-2 создавали с помощью ПЦР сниженной точности для введения случайных мутаций в нуклеотидную последовательность гена, кодирующего полипептид человеческого IL-2, содержащий аминокислотные замены V69A и Q74P. Дрожжевые клетки, экспрессирующие мутеины IL-2, инкубировали с рекомбинантным 6×His-меченым ("6×His", раскрытым как SEQ ID NO: 1028) CD25 с последующим FACS анализом для выделения клонов дрожжевых клеток, экспрессирующих высокие уровни полностью функциональных/активных мутеинов IL-2, как в Примере 1.

Анализ FACS также использовали для выделения клонов дрожжевых клеток,

экспрессирующих мутеины IL-2 со сниженным связыванием с димерным рецептором IL-2 (CD122/CD132). Рецептор IL-2 CD122/CD132 создавали в виде гетеродимера при экспрессии CD122, слитого с Fc IgG1, и CD132, слитого с другим Fc, с мутациями, введенными в каждый Fc, в результате чего они селективно спаривались друг с другом (гетеродимер, связанный по типу выступа во впадину) при совместной экспрессии в одной клетке (формирующие выступ мутации S354C/T366Q и формирующие впадину мутации Y349C/T366S/L368A/Y407V, как описано в Liu et al. (2017) Frontiers in Immunology 8:38). После окрашивания дрожжевых клеток 10 нМ (**ФИГ. 5А**) или 50 нМ (**ФИГ. 5В**) гетеродимера CD122/CD132, связанный димер рецептора детектировали с использованием флуоресцентного вторичного антитела против человеческого Fc и сортировали при использовании разных гейтов, как показано (**ФИГ. 5А и 5В**). Клоны, обогащенные с использованием каждой стратегии сортировки, определяли, как в Примере 1. Аффинности связывания с рецептором отобранных клонов дрожжевых клеток измеряли путем титрования дрожжевых клеток гетеродимером CD122/CD132 в диапазоне концентраций (**ФИГ. 6А**) или рекомбинантным внеклеточным доменом рецептора IL-2 CD25 (**ФИГ. 6В**). Количество связавшегося антитела измеряли с помощью проточной цитометрии на проточном цитометре Accuri C6 или IntelliCyt iQue и для определения K_D использовали подбор кривой (**Таблица 2**). В целом, мутации, отобранные по пониженному связыванию с гетеродимером CD122/CD132 Fc, демонстрируют сниженную аффинность связывания с этим рецептором, но не с CD25.

Некоторые из этих последовательностей IL-2 вместе с дополнительными последовательностями, идентифицированными среди последовательностей, которые не тестировали индивидуально в формате дрожжевого дисплея, переносили в плазмиды для экспрессии и очистки в виде Fc-слитых белков, как в Примере 1. В частности, указанную мутацию(и) вводили в основную последовательность IL-2 V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO: 2), слитую на С-конце с линкером из 20 аминокислот, включающим последовательность $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), после которого следовал Fc-фрагмент IgG1, включающий мутацию N297G (SEQ ID NO: 40). Систему Octet (Molecular Devices, LLC) использовали для определения аффинности к гетеродимеру CD122/CD132 в данном формате. В частности, IL-2-Fc слитые белки захватывали на концах против Fc человека при оптимизированной плотности, и скорости ассоциации и диссоциации определяли в диапазоне концентраций рецептора. Репрезентативные данные показывают, что более низкая аффинность была очевидна при сравнении IL-2 дикого типа с мутантной формой (**ФИГ. 7**), наблюдаемые значения K_D приведены в **Таблице 3**.

Кроме того, мутеин IL-2, IgG1 Fc-слитые полипептиды экспрессировали в виде мономерных белков путем введения мутаций в Fc домен, которые препятствовали их димеризации, но при этом позволяли производить очистку с использованием белка А. Кроме того, к каждой молекуле добавляли аминокислотную последовательность, обеспечивающую сайт-специфическое биотинилирование ферментом BirA. Эти слитые конструкции сначала экспрессировали в клетках Expi293, затем очищали с помощью

хроматографии с белком A и сайт-специфически биотинилировали. Систему Octet (Molecular Devices, LLC) и стрептавидиновые биосенсоры использовали для захвата биотинилированных слитых конструкций и определения аффинности к гетеродимеру CD122/CD132, а также к CD25 в данном формате. В частности, на биосенсор наносили гетеродимер CD122/CD132, связанный по типу выступ во впадину, и определяли скорости ассоциации и диссоциации в диапазоне концентраций рецептора. Репрезентативные данные с наблюдаемыми значениями K_D приведены в **Таблице 11**.

Эти результаты иллюстрируют создание и выделение мутеинов IL-2 с диапазоном аффинностей к среднеаффинному димерному рецептору IL-2 CD122/CD132.

Таблица 2, Значения K_D IL-2 для CD122/CD132 Fc гетеродимера и внеклеточного домена CD25, измеренные с помощью дрожжевого поверхностного дисплея

Мутации (все содержат V69A/Q74P)	**CD122/CD132 KD (нМ)**	**CD25 KD (пМ)**
Нет	1,7	90
I28T	7,0	Не тестировали
H16D	11,2	71
H16L	12,9	58
H16N	4,2	78
N88L	71	25
N88S	10,0	Не тестировали
Также тестировали с минимальным наблюдаемым эффектом		
I28F	1,7	50
E67K	2,8	85
R81F	1,1	58
N90T	1,7	60
N90H	1,9	81
E110Y	1,7	42
E110K	1,9	61
E116T	2,0	64
E116A	1,5	51
Q126T	1,9	98
Q126R	2,0	92
Q126K	2,2	109
Y31D	1,4	43
T37W	1,1	41
T102G	1,4	47
F103D	1,2	44
A108Q	1,2	49
T111A	1,1	60
I114V	1,3	43

Таблица 3. Отобранный IL-2-Fc слитый белок, K_D к CD122/CD132 Fc гетеродимеру и внеклеточному домену CD25, измеренная с помощью связывания Octet		
Мутации (все содержат V69A/Q74P)	**CD122/CD132 KD (нМ)**	**CD25 KD (нМ)**
Нет	3,9	1,0
H16N	8,7	0,8
I92S	12,9	0,6
D84V	21,1	0,6
Q126R	2,4	0,6
P34T	2,7	0,8
D109N	2,5	0,7
S87R	9,5	0,9
R120G	5,9	1,0
I24L	5,4	0,8
T101R	3,7	0,8
T41K	2,4	0,5
N88S	21,5	0,9
F42A, Y45A, L72G, N88D (отрицательный контроль)	66,4	Не обнаружено
R38A, F42K, N88D (отрицательный контроль)	79,6	Не обнаружено

Таблица 11. Отобранный IL-2-Fc слитый белок, положение слияния, K_D с внеклеточным доменом CD25 и CD122/CD132 Fc гетеродимером, измеренная с помощью связывания Octet			
Мутации	**Положение слияния IL-2**	**CD25**	**CD122/CD132**
		K_D (нМ)	**K_D (нМ)**
Нет	N-конец	0,19	5,30
Нет	C-конец	0,54	3,04
H16N, V69A, Q74P, C125S	N-конец	0,44	22,3
H16L, V69A, Q74P, C125S	N-конец	0,36	122
N88D	C-конец	1,01	24,0
V91K	C-конец	0,69	7,56

Пример 3: Слитые белки IL-2-Fc с пониженной аффинностью к рецептору CD122/CD132 специфично активируют CD25+Foxp3+ регуляторные Т-клетки

Оценивали способность IL2-Fc слитых белков с измененной аффинностью к рецептору IL-2 специфично активировать Treg клетки. Вкратце, способность примерных IL-2-Fc слитых белков с мутациями, снижающими аффинность к рецептору CD122/CD132 (H16N, H16L, I92S, D84V и S87R), индуцировать сигнализацию IL-2 в регуляторных CD25+Foxp3+ Т-клетках сравнивали с индукцией сигнализацию в $CD25^{Высокий}$Foxp3- Т-хелперных клетках (определенных как CD4+$CD25^{Высокий}$Foxp3- лимфоциты) и в естественных киллерных клетках (NK-клетках, определенных как CD3-CD56+ лимфоциты) при использовании анализа pSTAT5 на основе проточной цитометрии,

описанного ниже (**ФИГ. 8**). Линкерные и Fc-области, включающие IL2-Fc слитые белки в этом Примере, были такими же, как описано в Примере 2. CD25+ Т-хелперные клетки измеряли в этом анализе, поскольку они представляют собой наиболее вероятную нежелательную мишень для терапевтического средства на основе IL-2, предназначенного для лечения заболеваний или нарушений, связанных с нарушенной иммунной активацией. Исходный IL-2-Fc слитый белок (SEQ ID NO: 2), который не содержит мутацию, которая, как известно, влияет на аффинность к рецептору IL-2, и аналогичную молекулу, использованную в клинических исследованиях (нерелевантное антитело с IL-2, слитым с его С-концом, и содержащее мутацию N88D в IL-2 (C-term N88D, как описано под обозначением IgG-(IL-2N88D)$_2$ в публикации Peterson et al. Journal of Autoimmunity (2018) 95:1-14) использовали в качестве компараторов.

Замороженные человеческие МКПК (ATCC) размораживали и распределяли в 96-луночные планшеты. После 2-часового покоя клетки обрабатывали в течение 30 минут IL-2-Fc слитыми белками в диапазоне концентраций, нативным IL-2 или молекулой-компаратором. После обработки клетки фиксировали формальдегидом, чтобы "приостановить" их сигнальные процессы, а затем обрабатывали холодным метанолом для удаления их плазматической мембраны. Затем клетки окрашивали флуоресцентными антителами, которые распознают маркеры клеточной идентичности. Например, регуляторные Т-клетки представляют собой CD4+CD25$^{\text{высокий}}$Foxp3+, IL-2-чувствительные не Т-регуляторные клетки представляют собой CD4+CD25$^{\text{высокий}}$Foxp3-, и NK-клетки представляют собой CD3-CD56+). Клетки также окрашивали антителом (Cell Signaling Technology, номера по кат. #9365 и #14603), которое связывается с фактором транскрипции STAT5, фосфорилированным по остатку тирозина 647 (pSTAT5). pSTAT5 продуцируется как прямой результат сигнализации IL-2 рецепторов на клеточной поверхности, что делает его подходящим маркером сигнализации IL-2. Проточную цитометрию использовали для измерения маркеров клеточной идентичности (**ФИГ. 8**) вместе с уровнем pSTAT5. Определяли концентрацию IL-2-Fc слитого белка, при которой каждая клеточная популяция достигает 50% своего максимального уровня сигнализации (EC_{50}), а также максимальный уровень сигнализации, который можно получить. В целях анализа максимальный уровень сигнализации нормализовали к максимальной сигнализации, полученной с использованием белка IL-2-Fc, содержащего только мутации V69A/Q74P в IL-2.

На **ФИГ. 9A, 9B, 9C и 9D** показан уровень сигнализации pSTAT5 в CD25+ Treg клетках и в CD25+ не-Treg клетках, NK-клетках и CD8+ цитотоксических Т-клетках, соответственно, после инкубирования с диапазоном концентраций IL-2-Fc слитых белков, как указано. Как и ожидалось, все мутантные молекулы IL-2-Fc обладали пониженной активностью при активации сигнализации по сравнению с молекулой дикого типа, содержащей только V69A/Q74P. Все они демонстрируют повышенную специфичность в отношении Treg клеток по сравнению с молекулой дикого типа (в CD25$^{\text{высокий}}$ Т-хелперах, NK-клетках и CD8+ цитотоксических Т-клетках значение EC_{50} смещается дальше, чем в

Treg клетках, максимальная активация снижается больше, чем в Treg клетках, и/или сигнализация в не Treg популяциях, поскольку это невозможно измерить). Кроме того, IL-2-Fc слитый белок C-term N88D демонстрирует более низкую индукцию сигнализации pSTAT5 в Treg клетках, чем все протестированные IL-2-Fc слитые белки (за исключением молекулы отрицательного контроля). C-term N88D не показывает обнаруживаемой сигнализации на типах клеток кроме Treg, поэтому относительную специфичность было невозможно определить (**ФИГ. 8** и **Таблица 4**).

Эти результаты демонстрируют, что специфические мутации, которые снижают аффинность к рецептору CD122/CD132 (например, H16N, H16L, I92S, D84V, S87R) в полипептиде человеческого IL-2, включающем IL-2-Fc слитый белок, повышают его способность специфично активировать регуляторные Т-клетки по сравнению с $CD25^{высокий}$ Т-хелперными клетками и NK-клетками, при измерении по комбинации EC_{50} и максимальной активации, причем разные мутеины демонстрируют различные свойства в каждом случае. Кроме того, эти данные демонстрируют, что некоторые протестированные IL-2-Fc слитые белки, как описано выше, обладают более высокой способностью активировать регуляторные Т-клетки, чем молекула-компаратор - молекула C-term N88D.

Таблица 4. Сигнальная активность (EC_{50} и максимальная активация) IL-2-Fc слитых белков на Treg клетках, $CD25^{высокий}$ Т-хелперах и NK-клетках в человеческих МКПК

	Вариант IL-2	**Treg**		**$CD25^{высокий}$ Т-хелпер**		**NK-клетки**	
Слитый белок IL-2-Fc	**SEQ ID NO**	**EC_{50} (нМ)**	**Макс. сигнал**	**EC_{50} (нМ)**	**Макс. сигнал**	**EC_{50} (нМ)**	**Макс. сигнал**
V69A/Q74P	2	0,001	1	0,007	1	2,6	1
H16N/V69A/Q74P	4	0,003	0,82	>50	~0,5	>50	N.D.
H16L/V69A/Q74P	5	0,238	1,22	0,827	0,29	N.D.	N.D.
I92S/V69A/Q74P	11	0,009	0,78	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
D84V/V69A/Q74P	7	0,013	1,20	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
S87R/V69A/Q74P	8	0,002	~1	~1	~1	10,2	0,83
Неактивный IL-2	30	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C-term N88D	NA	0,37	0,50	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

EC_{50} и максимальный сигнал pSTAT5, индуцированный указанным слитым IL-2-Fc для каждого типа клеток после 30 минут, при измерении в человеческих МКПК. Значения определены при подборе кривой по данным на **ФИГ. 8**. Значения, обозначенные ~, являются визуальными оценками из-за плохо сошедшихся оценок при подборе. N.D. указывает, что значимый pSTAT5 не был обнаружен.

Пример 4: Слитые белки IL2-Fc с умеренной аффинность к CD25 обладали повышенной специфичностью к Treg клеткам по сравнению с другими $CD25^{высокий}$ Т-клетками

В предыдущей работе были разработаны мутеины IL-2 со значительно сниженной аффинностью к CD25, поскольку такие молекулы могут быть полезными при лечении рака (Levin et al. Nature (2012) 484:529-533). Другая работа была направлена на

повышение аффинности к CD25 на основе гипотезы, что это может увеличивать активность в отношении Treg клеток по сравнению с другими типами клеток, что может быть полезно для лечения заболеваний, связанных с нарушенной активностью иммунной системы. Способность мутаций IL-2, которые умеренно снижают аффинность к CD25, усиливать специфическую активацию Treg клеток, не исследовали. Использовали данные из экспериментов дрожжевого поверхностного дисплея в Примерах 1 и 2, чтобы определить положения аминокислот, в которые можно ввести мутацию, затем эти положения сравнивали с остатками, которые контактируют с CD25 в опубликованной структуре комплекса IL-2/CD25 (Stauber et al. Proc Natl Acad Sci USA (2006) 103(8):2788-2793). В частности, остатки K35, R38, F42 и E68 IL-2 вступают в контакт с CD25 и допускают мутации. Существующие мутации направлены на R38, F42 и E68 для устранения аффинности к CD25 (Carmenate et al. J Immunol (2013) 190(12):6230-6238), при этом сообщалось, что мутация K35 повышает стабильность IL-2 (Rojas et al. Scientific Reports (2019) 9:800).

Был получен ряд IL-2-Fc слитых белков, содержащих мутации в указанных положениях. В частности, указанные мутации были введены в основную последовательность IL-2 V69A/Q74P (SEQ ID NO: 2), слитую на C-конце с линкером из 20 аминокислот, включающим последовательность $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48), после которой следовал Fc-фрагмент IgG1, содержащий мутацию N297G (SEQ ID NO: 40). Были протестированы мутации K35E, R38Q, R38N, R38E, F42Q, F42K, E68N и E68Q. Сигнальную активность IL-2 этих примерных IL-2-Fc слитых белков в Treg клетках, $CD25^{высокий}$ Т-хелперах и NK-клетках в человеческих МКПК определяли, как в **Примере 4**. Исходный слитый белок IL-2-Fc (SEQ ID NO: 2), который не содержит мутацию, которая, как известно, влияет на аффинность к рецептору IL-2, использовали в качестве компаратора. В этом анализе E68N и E68Q не отличались от дикого типа и не были включены ниже.

На **ФИГ. 10A, 10B** и **10C** показан уровень сигнализации pSTAT5 в Treg клетках, $CD25^{высокий}$ Т-хелперных клетках и NK-клетках, соответственно, после инкубирования с диапазоном концентраций IL-2-Fc слитых белков, как указано. В **Таблице 5** показаны значения EC_{50} для Treg в сравнении с $CD25^{высокий}$ Т-хелперами, а также специфичность (вычисленная как отношение EC_{50} $CD25^{высокий}$ Т-хелперов к EC_{50} Treg). Как и ожидали, снижение аффинности к CD25 также снижало сигнализацию в Treg клетках и $CD25^{высокий}$ Т-хелперах, но практически не влияло на NK-клетки (которые не экспрессируют CD25). Полученный результат, который согласовывался с гипотезой авторов изобретения, но был неожиданным с учетом предшествующего уровня техники, показал, что снижение аффинности к CD25 также повышало специфичность к Treg клетка по сравнению с $CD25^{высокий}$ Т-хелперными клетками. Это было особенно заметно для мутаций R38N и K35E, однако эффект наблюдали для всех протестированных мутеинов.

Таблица 5. Сигнальная активность и специфичность слитых белков IL-2-Fc с пониженной аффинностью к CD25 в отношении регуляторных Т-клеток

Слитый белок IL-2-Fc	Вариант IL-2 SEQ ID NO	CD25 K_D (нМ дрожжевой дисплей)	Treg EC_{50} (нМ)	$CD25^{высокий}$ Т-хелпер EC_{50} (нМ)	Отношение
V69A/Q74P	2	0,27	0,001	0,0007	7,1
R38Q/V69A/Q74P	17	1,47	0,0025	0,0071	28,4
R38N/V69A/Q74P	22	1,82	0,0049	13,8	2822
R38E/V69A/Q74P	27	N.D.	1,717	15,5	9,0
F42Q/V69A/Q74P	29	N.D.	0,087	2,25	25,9
F42K/V69A/Q74P	28	N.D.	1,381	22,0	15,9
K35E/V69A/Q74P	12	0,78	0,002	0,60	300
Мутеины IL-2 в области контакта с CD25 тестировали на связывание с CD25 в дрожжевом дисплее с титрованием и на сигнльную активность в человеческих МКПК путем измерения уровней pSTAT5 после 30 минут в регуляторных Т-клетках ($CD4+CD25^{высокий}Foxp3+$) и $CD25^{высокий}$ Т-хелперных клетках ($CD4+CD25^{высокий}Foxp3-$). Сигнальную активность определяли путем аппроксимации по титрованиям, показанным на **ФИГ. 9**. N.D. - связывание не обнаружено					

Эти результаты демонстрируют, что специфические мутации, которые снижают аффинность к рецептору CD25 (например, R38Q, R38N, R38E, F42Q, F42K, K35E) в полипептиде человеческого IL-2, содержащем слитый белок IL-2-Fc, повышают способность специфично активировать регуляторные Т-клетки по сравнению с другими $CD25^{высокий}$ Т-клетками. Кроме того, эти результаты демонстрируют, что аминокислотный остаток, выбранный для замены в определенном положении в полипептиде IL-2 (например, R38Q, R38N, R38E), включающем слитый белок IL-2-Fc, по-разному влияет на степень активации и селективность регуляторных Т-клеток. Существует окно, в котором снижение аффинности к CD25 приводит к значимому повышению селективности в отношении Treg клеток по сравнению с другими $CD25^{высокий}$ Т-клетками. В анализе, представленном здесь, это окно начинается примерно с 50% снижения активности в отношении Treg (2× исходный уровень EC_{50}) с максимальным снижением активности примерно на 80% (5× исходный уровень EC_{50}). Дополнительная селективность снижается на величину 87-кратного снижения эффективности в отношении Treg клеток. Поскольку считается, что селективная активация Treg клеток по сравнению с другими Т-клетками полезна для терапевтической эффективности при лечении многих иммунных нарушений, мутации в этих положениях, вероятно, придают полезные свойства клинической молекуле.

Пример 5: Слитые белки IL-2-Fc с мутациями, влияющими на связывание с CD122/CD132 и с CD25, сохраняют специфичность в отношении регуляторных Т-клеток по сравнению с $CD25^{высокий}$ Т-клетками и NK-клетками

Поскольку мутации, влияющие на связывание с димером CD122/CD132, обеспечивают специфичность в отношении Treg клеток по сравнению с NK-клетками и не-Treg Т-клетками, а мутации CD25 независимо обеспечивают специфичность к Treg по сравнению с $CD25^{высокий}$ Т-хелперами, комбинированные мутации могут обладать новыми

комбинациями специфичности и активности, которые можно было бы применять в иммуномодулирующей терапии. Были получены IL-2-Fc слитые белки, как в Примерах 1, 3 и 4, и протестированы на способность передавать сигнал в анализах pSTAT5 с использованием человеческих МКПК, как в Примерах 3 и 4.

На **Фиг. 11A, 11B** и **11C** показан уровень сигнализации pSTAT5 в Treg клетках, $CD25^{высокий}$ Т-хелперных клетках и NK-клетках, соответственно, после инкубирования с диапазоном концентраций указанных IL-2-Fc слитых белков (мутеины, содержащие R38E, не показаны, поскольку они обладают низкой активностью в отношении Treg клеток, см. **Таблицу 6**). Все показанные здесь данные были получены при использовании МКПК от одного человека-донора, но это был не тот же донор, который был показан в более ранних примерах. Данные разделены на верхнюю и нижнюю панели, чтобы были видны отдельные кривые. Контрольный слитый IL-2-Fc, содержащий только мутации V69A/Q74P, показан на каждой панели. Важно то, что все комбинированные мутеины сохраняют способность активировать сигнализацию IL-2 в Treg клетках, при этом активность в отношении Treg охватывает приблизительно 3 порядка величины. Относительную специфичность в отношении $CD25^{высокий}$ Т-хелперных клеток и NK-клеток определить было невозможно, поскольку большинство мутеинов не вызывает продукции достаточного количества pSTAT5 при любой концентрации для достоверного анализа. То, что активность в отношении Treg все еще легко обнаруживалась, а сигнализация pSTAT5 в других типах клеток практически не удавалось обнаружить, указывает на то, что комбинации мутаций, направленных на взаимодействия с CD122/CD132 и с CD25, в значительной степени сохраняют свою селективность по отношению к Treg клеткам.

Таблица 6. Эффективность в отношении Treg клеток (EC_{50}) слитых белков IL-2-Fc, содержащих комбинации мутаций, направленных на области контакта с CD25 и CD122/CD132

Слитый белок IL-2-Fc (все содержат V69A/Q74P/C125S)	Вариант IL-2 SEQ ID NO	Treg EC_{50} (нМ)
Нет	2	0,039
K35E/H16N	13	0,022
K35E/I92S	16	0,93
K35E/R38N/H16N	38	9,8
R38N/H16N	23	0,18
R38N/D84V	25	0,76
R38N/S87R	31	0,017
R38N/I92S	26	3,2
R38Q/H16N	18	0,55
R38Q/I92S	21	1,0
R38E/H16N	32	49
R38E/D84V	33	65
R38E/S87R	34	39

R38E/I92S	35	207
F42Q/H16N	36	13
F42Q/I92S	37	37

Пример 6: Гибкие, спиральные и жесткие линкеры минимально влияют на функцию и стабильность IL-2-Fc слитых конструкций

Функциональные свойства некоторых слитых белков, их уровни экспрессии и термическая стабильность, как было показано, улучшились при включении Pro-богатых линкеров и спиральных линкеров, которые являются более жесткими, чем гибкий линкер $(G_4S)_X$ (SEQ ID NO: 1029) (Zhao et al., Protein Expr Purif (2008) 61: 73-77).

Чтобы проверить, могут ли жесткость и увеличенная длина линкера повышать термическую стабильность и сигнальную активность мутеинов IL-2 с сохранением при этом их специфичности при активации регуляторных Т-клеток, были сконструированы и экспрессированы Fc-слитые белки, содержащие стабилизированный IL-2 (мутеин V69A/Q74P) и IL-2, содержащий мутацию, которая снижает аффинность к CD122 (V69A/Q74P/H16N), с 8 разными линкерами (IL2-Li-Fc, **Таблица 7**). Тестируемые линкеры обладают одной или больше из нескольких характеристик. Некоторые линкеры богаты пролином и включают сайты N-гликозилирования, которые повышают жесткость линкерных пептидов. Другие протестированные линкеры представляют собой α-спиральные жесткие линкеры (Arai et al., Protein Eng (2001) 14(8):529-532). Некоторые другие линкеры представляют собой природные линкеры, обнаруженные в многодоменных белках, а некоторые представляют собой искусственно созданные последовательности, богатые пролином.

Некоторые IL-2-Li-Fc слитые белки с новыми линкерами демонстрируют немного улучшенную термостабильность по сравнению с линкером IL-2-$(G_4S)_4$-Fc ("$(G_4S)_4$", раскрытый как SEQ ID NO: 48) в анализе методом дифференциальной сканирующей флуориметрии (ДСФ) с флуоресцентным белковым красителем SYPRO Orange (**Таблица 7**).

Для оценки влияния различных линкеров на биологическую активность IL-2-Li-Fc слитого белка использовали анализ сигнализации pSTAT5, описанный в предыдущих примерах. Анализ pSTAT5 использовали для оценки влияния линкеров на селективность и активность IL-2-Li-Fc слитых белков в контексте стабилизированного IL-2 (содержащего V69A/Q74P/C125S) и стабилизированного IL-2, включающего мутацию H16N, которая придает селективность в отношении Treg клеток. Сравнение значений EC50 для слитых белков IL-2-Li-Fc с разными линкерами показывает, что большинство линкеров были аналогичны или немного более активны, чем IL-2-Fc слитые конструкции с $(G_4S)_4$ линкером (SEQ ID NO: 48) (**Таблица 8**). Некоторые линкеры показали заметно более низкую активность (v5 и v7 с мутацией H16N).

Таблица 7. Аминокислотная последовательность протестированных линкеров (Li) и температура плавления IL-2-Fc в форматах дикого типа (WT, содержит мутации V69A/Q74) и H16N (V69A/Q74P/H16N)

Описание	Последовательность	SEQ ID NO	Тп (WT)	Тп (H16N)
Линкер v1	AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTNSSSTPPTPSPSASGS	49	48,8	49
Линкер v2	AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTPSPSTPPTPSPSGGSGNSSGSGGS	50	48,5	49,5
Линкер v3	AGSGNSSGSGGSGGSGNSSGSGGSPVPSTPPTPSPSTPPTPSPSASGS	51	49,3	50,4
Линкер v4	AEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKAGS	52	48,4	48,8
Линкер v5	GTTPNPPASSSTTGSSTPTNPPAGS	53	48,2	49,3
Линкер v6	AGSPGAGNGGNNGGNPPPPTTTTSSAPATTTTASAGS	54	48,4	48,8
Линкер v7	GGGSAGGGSAGGGSAGGGSAGS	55	47,9	45,5
$(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48)	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	48	46,5	45,7

Таблица **8. Сигнальная активность, определенная с помощью анализа сигнализации pSTAT5 с человеческими МКПК, для белков IL-2-Fc с разными линкерами в отношении Treg клеток, $CD25^{высокий}$ Т-хелперов и NK-клеток**

Вариант IL-2 (линкер)	Treg клетки $CD4+CD25^{высокий}FoxP3+$ EC50 (нМ)	Т-хелперы $CD4+CD25^{высокий}$ FoxP3-EC50 (нМ)	NK-клетки CD3-CD56+ EC50 (нМ)
H16N (v1)	0,003	0,113	Не обнаружено
H16N (v2)	0,003	0,090	Не обнаружено
H16N (v3)	0,009	0,101	Не обнаружено
H16N (v4)	0,005	0,243	13,5
H16N (v5)	0,052	2,6	Не обнаружено
H16N (v6)	0,011	0,96	Не обнаружено
H16N (v7)	0,026	2,68	Не обнаружено
H16N $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48)	0,008	1,04	6,1
WT (v1)	0,003	0,008	2,6
WT (v2)	0,004	0,007	1,7
WT (v3)	0,007	0,016	2,0
WT (v4)	0,003	0,005	1,0
WT (v5)	0,022	0,101	7,6
WT (v6)	0,012	0,046	8,2
WT (v7)	0,014	0,068	10,4
WT $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48)	0,006	0,009	2,0

Пример 7: Слитые белки IL-2-Fc с пониженной аффинностью к CD122 рецептору специфично вызывают экспансию регуляторных Т-клеток in vivo

Оценивали способность IL2-Fc слитых белков с измененной аффинностью к рецептору IL-2 специфично активировать регуляторные Т-клетки у мышей. Вкратце, мышам Tg32 (Jackson Labs, Bar Harbour ME, партия 014565), экспрессирующим

человеческий FcRn, однократно вводили путем инъекции в хвостовую вену различные дозы (от 0,5 мкг до 15 мкг) H16N слитого белка, включающего GS-линкер $(G_4S)_4$ из 20 ак (SEQ ID NO: 48), слитый с N-концом Fc IgG1 с мутацией N297G. Контрольным мышам вводили эквимолярное количество (от 1 мкг до 30 мкг) слитого белка C-term N88D. Уровни лимфоцитов определяли с помощью проточной цитометрии до введения доз, затем через 3, 5 и 7 дней после инъекции. Для определения эффекта(ов) слитых белков IL-2-Fc in vivo, измеряли несколько ключевых параметров: Т-клетки в процентах от общего количества лимфоцитов, Foxp3+ Treg в процентах от Т-клеток, CD4+ Т-хелперы (кроме Treg) в процентах от Т-клеток, CD8+ Т-клетки в процентах от Т-клеток и естественные киллеры (NK-клетки) в процентах от общего количества лимфоцитов. В частности, общее количество лимфоцитов определяли как жизнеспособные CD45+ клетки, Т-клетки - как жизнеспособные CD45+CD3+ клетки, Treg - как жизнеспособные CD45+CD3+CD4+$CD25^{высокий}$CD127- клетки, Т-хелперы - как жизнеспособные CD45+CD3+CD4+ клетки, не $CD25^{высокий}$ и CD127-, CD8+ Т-клетки - как жизнеспособные CD45+CD3+CD8+ клетки, и NK-клетки - как жизнеспособные CD45+CD3-NK1.1+ клетки.

На **ФИГ. 12** показаны регуляторные Т-клетки в процентах от общего количества Т-клеток. Обе молекулы демонстрируют сильное дозозависимое повышение через 3 дня и снижение в последующие точки времени. Ответ на IL-2-Fc H16N у этих мышей более устойчивый, что указывает на то, что эта молекула проявляет активность в течение более длительного времени. Данные на **ФИГ. 12A** и **ФИГ. 12B** нанесены на диаграммы как средние значения ответов относительно исходного уровня (значения до лечения) для трех мышей для каждой дозы в каждой точке времени, тогда как на **ФИГ. 12C** показаны данные для отдельных мышей, получавших самую высокую дозу каждой молекулы. На **ФИГ. 13** и **ФИГ. 14** показан процент Т-клеток, которые были Т-хелперами и CD8+ Т-клетками, соответственно, после обработки каждой дозой IL-2-Fc слитого белка или C-term N88D. Наблюдается отчетливое дозозависимое снижение Т-эффекторов через 3 дня в процентах от общего количества, при этом эффект снижается в более поздних точках времени. Значимое различие между соответствующими по дозе ответами на две молекулы отсутствует.

На **ФИГ. 15A** и **ФИГ. 15B** показан ответ NK-клеток (NK-клетки/общее количество лимфоцитов) у мышей, получавших IL-2-Fc H16N и C-term N88D, соответственно. Данные представлены в виде среднего процентного содержания NK-клеток по отношению к исходному уровню (значения до лечения) для трех мышей для каждой дозы в каждой точке времени. У мышей, получавших IL-2-Fc H16N, в день 3 процент NK-клеток несколько снижается при низких дозах или немного повышается при высоких дозах дозозависимым образом. Эффект снижается в более поздних точках времени. Напротив, у мышей, получавших C-term N88D, дозозависимую стимуляцию экспансии NK-клеток наблюдали в гораздо большей степени, чем при лечении белком IL-2-Fc H16N. NK-клетки в процентах от общего количества лимфоцитов, относительно исходного уровня, у отдельных мышей, получавших самую высокую дозу каждой молекулы, показаны на

ФИГ. 15C.

В совокупности представленные результаты демонстрируют, что обработка мышей слитым белком IL-2-Fc H16N вызывает селективную экспансию регуляторных Foxp3+ Т-клеток. В отличие от молекулы-компаратора, IL-2-Fc H16N вызывает экспансию регуляторных Т-клеток в течение более длительного периода времени и вызывает гораздо меньшую экспансию NK-клеток in vivo.

Пример 8: Снижение аффинности связывания слитых белков IL-2-Fc с рецептором IL-2 увеличивает их период существования in vivo

Ожидается, что важным преимуществом IL-2-Fc слитых белков по сравнению с существующей терапией, основанной на использовании IL-2, является увеличение продолжительности их существования in vivo (Bell et al. J Autoimmunity (2015) 56:66-80). В отношение Fc-слитого белка или антитела предполагается, что связывание с рецепторами IL-2 является основным путем клиренса in vivo. Это проверили путем обработки мышей Tg32 слитым белком IL-2-Fc, который имеет сниженную аффинность как к рецепторам CD25, так и к рецепторам CD122 (мутации F42A, Y45A, L72G, N88D, V69A, Q74P, C125S) (SEQ ID NO: 30). На **ФИГ. 16** показаны данные связывания, которые демонстрируют сниженную аффинность как к CD25, так и к CD122 по сравнению с IL-2-Fc, содержащим только мутации V69A/Q74P/C125S, причем IL-2-Fc Неактивный не вызывает фосфорилирование pSTAT5 in vitro в человеческих МКПК при любой протестированной концентрации (**ФИГ. 9A**).

Плазму собирали у мышей, обработанных, как в Примере 7, слитыми белками IL-2-Fc или C-term N88D. Количество слитого белка IL-2-Fc или C-term N88D, присутствующего в каждой точке времени, измеряли с помощью ИФА с захватывающим антителом против IL-2 (R&D Systems, AF-202) и вторичным антителом против Fc человека, конъюгированным с пероксидазой хрена (Jackson ImmunoResearch 109-035-008). Для анализа, 100% исходного материала определяли как количество, обнаруживаемое в плазме крови через 1 час после инъекции. Эквимолярные количества IL-2-Fc H16N и C-term N88D демонстрируют по существу одинаковую кинетику клиренса при каждом уровне дозы (**ФИГ. 17A** и **ФИГ. 17B**). Напротив, неактивный IL-2-Fc сохраняется дольше, особенно при низких дозах (**ФИГ. 17C** и **ФИГ. 17D**).

Эта иллюстративная молекула демонстрирует, что снижение аффинности к рецепторам IL-2 может увеличивать период существования терапевтической молекулы in vivo. Мутации IL-2, которые снижают аффинность к CD25, но сохраняют активность в отношении Treg клеток, такие как описанные в Примере 4, могут использовать для увеличения продолжительности терапевтического действия этих слитых белков IL-2-Fc, увеличивая тем самым продолжительность клинического эффекта и снижая необходимость частого введения доз.

Пример 9. Слитые белки IL-2-Fc вызывают экспансию регуляторных Т-клеток, Т-хелперных клеток и NK-клеток in vivo у гуманизированных мышей

Мышей NOD scid gamma (NSG) подвергали летальной дозе облучения и

восстановлению человеческими CD34+ стволовыми клетками из пуповинной крови для исследования ответа иммунных клеток человека на IL-2-Fc слитые белки. Семь экспериментальных групп, по шесть мышей в каждой, восстанавливали с использованием CD34+ стволовых клеток пуповинной крови, выделенных у трех разных людей-доноров. Каждого донора использовали для восстановления двух мышей в каждой экспериментальной группе. После полного приживления мышам подкожно вводили низкую и/или высокую дозу контрольного моноклонального антитела (Мотавизумаб), контрольного IL-2 Fc-слитого белка с неактивным IL-2 фрагментом, контрольного IL-2 Fc-слитого белка с белком IL-2 дикого типа и трех разных IL-2-Fc слитых белков, включающих различные мутации в IL-2 фрагменте. В **Таблице 12** приведены исследованные дозы и группы экспериментального лечения. После инъекции у мышей забирали кровь в разные моменты времени, как показано на **ФИГ. 18A**, и проводили проточную цитометрию для измерения различных популяций лимфоцитов в эти моменты времени (**ФИГ. 18A**). Увеличение количества регуляторных Т-клеток, Т-хелперных клеток и NK-клеток до дня 9 после введения дозы определяли количественно с помощью проточной цитометрии, как в Примере 7, и результаты показаны на **ФИГ. 18B**, **ФИГ. 18C** и **ФИГ. 18D** соответственно.

Таблица 12. Слитые белки IL-2-Fc и контрольные белки, и соответствующие дозы, введенные гуманизированным мышам после восстановления человеческими CD34+ стволовыми клетками из пуповинной крови

Экспериментальная группа (по 6 мышей в группе)	**Лечение**	**Низкая доза (мкг/кг)**	**Высокая доза (мкг/кг)**
1	Мотавизумаб	800 мкг/кг (эквимолярная)	
2	Неактивный IL-2	400 мкг/кг	
3	N88D (C-term)	100 мкг/кг (эквимолярная)	800 мкг/кг (эквимолярная)
4	IL-2 дикого типа	50 мкг/кг	400 мкг/кг
5	H16N, V69A, Q74P, C125S (SEQ ID NO: 1007)	50 мкг/кг	400 мкг/кг
6	H16L, V69A, Q74P, C125S (SEQ ID NO: 1008)	50 мкг/кг	400 мкг/кг

Пример 10: Время существования слитых белков IL-2-Fc в кровотоке составляет несколько дней

Мышам Tg32 (Jackson Labs, Bar Harbour ME, партия # 014565) подкожно вводили 5 мкг слитого белка IL-2, содержащего комбинацию мутаций (**ФИГ. 19A-19B**). Все исследованные слитые белки IL-2 содержали мутации V69A/Q74P/C125S в комбинации с одной из мутаций H16N, H16L или I92S (**ФИГ. 19A**). Они соответствуют SEQ ID NO: 1007, 1008 и 1009 соответственно. Кроме того, сравнивали полупериод существования двух слитых белков IL-2, включающих мутации H16N/V69A/Q74P/C125S в IL-2 фрагменте, с или без дополнительной мутации в Fc-области (**ФИГ. 19B**). Эти слитые

белки IL-2 соответствуют SEQ ID NO: 1007 и 135. После инъекции иллюстративных слитых белков IL-2 кровь собирали в точки времени, указанные на **ФИГ. 19A-19B**. Плазму выделяли из крови и измеряли концентрации слитых белков IL-2, как описано в Примере 8.

Как показано на **ФИГ. 19A**, все слитые белки IL-2 с указанными мутациями демонстрировали максимальное распределение в течение первых 12 часов после инъекции. Мутация I92S приводила к наибольшему количеству циркулирующего слитого белка IL-2 в плазме мышей.

Как показано на **ФИГ. 19B**, повышение аффинности последовательности Fc к FcRn (SEQ ID NO: 135) незначительно увеличивало время существования слитого белка IL-2 по сравнению со слитым белком IL-2, содержащим такие же мутации во фрагменте IL-2, но без дополнительной мутации в последовательности Fc (SEQ ID NO: 1007).

Пример 11. Слитый белок IL-2-Fc вызывает селективную экспансию регуляторных Т-клеток in vivo у яванских макаков

Фармакокинетический и фармакодинамический профиль иллюстративного IL-2-Fc слитого белка, т.е. слитого белка IL-2-Fc, включающего мутации H16L/V69A/Q74P/C125S (SEQ ID NO:1008) (IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G (аллотип m3), и его влияние на экспансию и пролиферацию иммунных клеток исследовали in vivo на яванских макаках. Обезьянам подкожно вводили 100 мкг/кг слитого белка IL-2-Fc или плацебо (фосфатно-солевой буфер) один раз в неделю (день 1, 8, 15 и 22) в течение четырех недель. После четырехнедельного введения доз следовал четырехнедельный период восстановления.

Примерный IL-2-Fc слитый белок хорошо переносили все обезьяны, при этом в течение 4-недельного периода введения доз или 4-недельного периода восстановления не отмечали никаких клинических признаков или наблюдений. Что касается фармакокинетики IL-2-Fc слитого белка, данные демонстрируют начальную фазу быстрого всасывания (Tmax<24 часов для всех животных), после которой следовала фаза элиминации (период полувыведения ($t_{1/2}$) составлял приблизительно 10 часов) (**ФИГ. 20**). Уровни слитого белка IL-2-Fc в сыворотке обезьян в зависимости от времени представлены на **ФИГ. 20**.

Также исследовали влияние иллюстративного слитого белка IL-2-Fc на экспансию иммунных клеток после введения обезьянам. Проточную цитометрию использовали для количественного определения субпопуляций циркулирующих иммунных клеток после лечения слитым белком IL-2-Fc или плацебо-контроля. В **Таблице 13** перечислены внутриклеточные маркеры и маркеры клеточной поверхности, а также соответствующие клеточные популяции, которые были исследованы. Как показано на **ФИГ. 21A**, слитый белок IL-2-Fc значительно увеличивал количество регуляторных Т-клеток у обезьян по сравнению с контрольной группой плацебо. Кроме того, как показано на **ФИГ. 21B**, до 80% регуляторных Т-клеток положительно окрашивались на Ki67 (маркер клеточной пролиферации) у обезьян, которым вводили IL-2-Fc слитый белок. В совокупности эти данные указывают, что регуляторные Т-клетки были гиперпролиферативными и

демонстрировали повышенную экспансию в ответ на IL-2-Fc слитый белок.

Как показано на **ФИГ. 22A-22D**, слитый белок IL-2-Fc не приводил к повышению экспансии NK-клеток (**ФИГ. 22A**), цитотоксических Т-клеток (**ФИГ. 22B**), Т-хелперных клеток (**ФИГ. 22C**) или общих Т-клеток (**ФИГ. 22D**).

Таким образом, эти данные показывают, что IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3, был способен вызывать селективную экспансию регуляторных Т-клеток in vivo.

Таблица 13: Список внутриклеточных маркеров и маркеров клеточной поверхности и соответствующих клеточных популяций для анализа циркулирующих иммунных клеток с помощью проточной цитометрии

Иммунофенотипирующие антигены и популяции клеток	
Антигенный маркер	**Идентифицированная популяция клеток**
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-	Общие Т-лимфоциты
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-/CD4+/CD8-	Т-хелперные лимфоциты
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-/CD4-/CD8+	Т-цитотоксические лимфоциты
CD45+/CD3-/CD20-/CD159a+	CD159a+ NK-клетки
CD3+/CD159a-/CD4+/CD8-/CD25+/FoxP3+	Регуляторные Т-хелперные лимфоциты
CD3+/CD159a-/CD4+/CD8-/CD25+/FoxP3+/Ki67+	Пролиферирующие регуляторные Т-хелперные лимфоциты

Пример 12: Слитый белок IL-2-Fc уменьшает повреждение почек в модели волчаночного нефрита у мышей

Линию мышей MRL/MpJ-Faslpr/J (Jackson Labs, Bar Harbor ME, партия #000485) является гомозиготной по мутации в гене Fas, приводящей к системному аутоиммунитету, напоминающему системную красную волчанку (СКВ) у человека, с поражением почек наподобие волчаночного нефрита. Этих мышей использовали для исследования способности IL-2-Fc слитых белков вызывать экспансию регуляторных Т-клеток путем измерения влияния на прогрессирование заболевания в этой модели СКВ.

Группам максимум из 30 мышей подкожно вводили контрольный растворитель PBS или примерный слитый белок IL-2-Fc, описанный в настоящем документе, в дозе 40 мкг/кг, каждые 3 дня. Лечение начинали в возрасте 11 недель и продолжали до конца исследования, когда мышам было 18 недель. Оценка заболевания включала протеинурию с еженедельным измерением у всех мышей, анализ гломерулярных поражений по гистологии почек с измерением в конце исследования, азот мочевины крови (АМК) с измерением в конце исследования и количественное измерение антител, распознающих двухцепочечную ДНК (антител против дцДНК), в сыворотке.

На **ФИГ. 23A** показана средняя протеинурия в этих двух группах на протяжении всего исследования. В начале исследования группа, получавшая лечение, демонстрировала более низкую среднюю протеинурию с наибольшей статистической значимостью, когда мышам было 12 недель ($p=0,004$ при использовании двустороннего непарного t-критерия) и 13 недель ($p=0,056$) (**ФИГ. 23B**, центральная и правая панель).

В конце исследования также выполняли гистологию почек для оценки гломерулярных поражений, которые указывают на повреждение почек. Использовали протокол анализа с лаборантами, не ознакомленными с группами лечения. Среднее количество поражений, идентифицированных у мышей, не получавших лечения, составило 6,72, тогда как среднее количество поражений у получавших лечение мышей составило 5,167 (**ФИГ. 23С**). Этот результат был статистически значимым с $p<0,005$ (двухсторонний непарный t-критерий), что указывало на то, что в группе, получавшей лечение, в ходе исследования накопилось меньше повреждений почек. Никакого различия не наблюдали по антителам к дцДНК или АМК.

Таким образом, эти данные показывают, что примерный слитый белок IL-2-Fc влияет на прогрессирование заболевания в модели волчаночного нефрита на мышах.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ОТСЫЛКИ

Все публикации, патенты и регистрационные номера, указанные в настоящем документе, включены посредством отсылки во всей своей полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством отсылки.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления рассматриваемого изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным и не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области после ознакомления с данным описанием и формулой изобретения, приведенной ниже. Полный объем изобретения должен определяться ссылками на пункты формулы изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

ТАБЛИЦА 9: СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ (АМИНОКИСЛОТНЫЕ)

SEQ ID NO	Описание	Замены	Последовательность (аминокислотная)
Примерные варианты IL-2 (мутеины)			
1	IL2 C125S	C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
2	Стабилизированный IL-2	V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
3	IL2-037	H16D/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
4	IL2-062	H16N/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

5	IL2-118	H16L/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
6	IL2-035	I28T/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
7	IL2-073	V69A/Q74P/ D84V/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
8	IL2-077	V69A/Q74P/ S87R/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
9	IL2-043	V69A/Q74P/ N88L/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
10	IL2-036	V69A/Q74P/ N88S/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
11	IL2-068	V69A/Q74P/ I92S/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
12	IL2-106	K35E/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
13	IL2-107	K35E/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
14	IL2-119	K35E/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
15	Мутеин K35E/D84V	K35E/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
16	IL2-115	K35E/I92S/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

17	IL2-109	R38Q/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
18	IL2-113	R38Q/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
19	IL2-120	R38Q/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
20	Мутеин R38Q/D84V	R38Q/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
21	IL2-116	R38Q/I92S/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
22	IL2-088	R38N/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
23	IL2-097	R38N/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
24	Мутеин R38N/H16L	R38N/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
25	IL2-098	R38N/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
26	IL2-100	R38N/I92S/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
27	IL2-090	R38E/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
28	IL2-092	F42K/V69A/ Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

29	IL2-110	F42Q/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
30	IL2-Неактивный	F42A/Y45A/L72G/N88D/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
31	IL2-99	R38N/S87R/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
32	IL2-101	R38E/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
33	IL2-102	R38E/D84V/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
34	IL2-103	R38E/S87R/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
35	IL2-104	R38E/I92S/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
36	IL2-114	F42Q/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
37	IL2-117	F42Q/I92S/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
38	IL2-108	K35E/R38N/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
1000	IL2-124	T3A/H16N/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
1001	IL2-127	T3A/H16L/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

1002	IL2-130	T3A/I92S/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
Примерные Fc-области			
39	IgG1 Fc		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	IgG1 Fc N297G	N297G	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	IgG1 Fc LALAPG	L234A/L235A/P329G	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
42	IgG1 Fc N297G Mut215	N297G/T307Q/Q311V/A378V	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	IgG1 Fc LALAPG Mut215	L234A/L235A/P329G/T307Q/Q311V/A378V	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

44	IgG4 Fc S228P	S228P	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
45	IgG4 Fc S228P/R409K	S228P/R409K	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
46	IgG4 Fc S228P Mut215	S228P/T307Q/Q311V/A378V	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLHVDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
47	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	S228P/R409K/T307Q/Q311V/A378V	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLHVDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
1003	Аллотип IgG1 Fc N297G m3		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
Линкеры			
48	$(G_4S)_4$ линкер		GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
49	Линкер v1		AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTNSSSTPPTPSPSAS GS
50	Линкер v2		AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTPSPSTPPTPSPSGG SGNSSGSGGS
51	Линкер v3		AGSGNSSGSGGSGGSGNSSGSGGSPVPSTPPTP SPSTPPTPSPSASGS
52	Линкер v4		AEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKAGS
53	Линкер v5		GTTPNPPASSSTTGSSTPTNPPAGS

54	Линкер v6		AGSPGAGNGGNNGGNPPPPTTTTSSAPATTTTA SAGS
55	Линкер v7		GGGSAGGGSAGGGSAGGGSAGS
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc N297G)			
56	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc N297G		APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
57	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc N297G		APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	IL2-037, слитый с IgG1 Fc N297G		APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

59	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
60	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
61	IL2-035, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
62	IL2-073, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

63	IL2-077, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	IL2-043, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
65	IL2-036, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
66	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

67	IL2-106, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
68	IL2-107, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
69	IL2-119, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
70	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

71	IL2-115, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
72	IL2-109, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
73	IL2-113, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
74	IL2-120, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

75	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
76	IL2-116, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
77	IL2-088, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
78	IL2-097, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

79	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
80	IL2-098, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	IL2-100, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
82	IL2-090, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

83	IL2-092, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
84	IL2-110, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
85	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
86	IL2-99, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

87	IL2-101, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
88	IL2-102, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	IL2-103, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	IL2-104, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

91	IL2-114, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	IL2-117, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
93	IL2-108, слитый с IgG1 Fc N297G	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1004	IL2-124, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APASSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1005	IL2-127, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APASSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1006	IL2-130, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1007	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1008	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1009	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc LALAPG)		
94	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
96	IL2-037, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

97	IL2-062, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	IL2-118, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	IL2-035, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	IL2-073, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

101	IL2-077, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
102	IL2-043, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	IL2-036, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	IL2-068, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

105	IL2-106, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	IL2-107, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	IL2-119, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

109	IL2-115, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	IL2-109, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	IL2-113, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
112	IL2-120, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

113	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	IL2-116, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	IL2-088, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	IL2-097, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

117	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	IL2-098, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	IL2-100, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	IL2-090, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

121	IL2-092, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	IL2-110, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	IL2-99, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

125	IL2-101, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	IL2-102, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
127	IL2-103, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	IL2-104, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

129	IL2-114, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	IL2-117, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	IL2-108, слитый с IgG1 Fc LALAPG	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc N297G Mut215)		
132	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

133	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	IL2-037, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
136	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

137	IL2-035, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
138	IL2-073, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	IL2-077, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
140	IL2-043, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

141	IL2-036, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
142	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	IL2-106, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
144	IL2-107, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

145	IL2-119, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
147	IL2-115, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
148	IL2-109, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

149	IL2-113, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
150	IL2-120, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
151	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
152	IL2-116, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

153	IL2-088, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
154	IL2-097, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
155	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
156	IL2-098, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

157	IL2-100, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
158	IL2-090, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
159	IL2-092, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
160	IL2-110, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

161	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
162	IL2-99, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
163	IL2-101, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
164	IL2-102, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

165	IL2-103, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
166	IL2-104, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
167	IL2-114, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
168	IL2-117, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

169	IL2-108, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc LALAPG Mut215)		
170	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
171	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
172	IL2-037, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

173	IL2-062, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
174	IL2-118, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
175	IL2-035, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
176	IL2-073, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

177	IL2-077, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
178	IL2-043, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
179	IL2-036, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
180	IL2-068, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

181	IL2-106, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
182	IL2-107, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
183	IL2-119, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
184	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

185	IL2-115, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
186	IL2-109, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
187	IL2-113, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
188	IL2-120, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

189	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
190	IL2-116, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
191	IL2-088, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
192	IL2-097, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

193	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
194	IL2-098, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
195	IL2-100, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
196	IL2-090, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

197	IL2-092, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
198	IL2-110, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
199	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
200	IL2-99, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

201	IL2-101, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
202	IL2-102, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
203	IL2-103, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
204	IL2-104, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

205	IL2-114, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
206	IL2-117, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207	IL2-108, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P)		
208	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

209	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
210	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
211	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
212	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

213	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
214	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
215	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
216	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

217	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
218	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
219	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
220	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

221	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
222	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
223	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
224	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

225	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
226	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
227	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
228	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

229	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
230	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
231	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
232	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

233	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
234	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
235	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
236	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

237	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
238	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
239	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
240	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

241	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
242	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
243	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
244	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

245	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P/R409K)		
246	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
247	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
248	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

249	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
250	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
251	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
252	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

253	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
254	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
255	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
256	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

257	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
258	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
259	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
260	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

261	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
262	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
263	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
264	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

265	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
266	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
267	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
268	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

269	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
270	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
271	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
272	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

273	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
274	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
275	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
276	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

277	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
278	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
279	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
280	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

281	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
282	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
283	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P Mut215)		
284	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

285	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
286	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
287	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
288	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

289	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
290	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
291	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
292	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

293	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
294	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
295	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
296	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

297	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
298	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
299	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
300	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

301	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
302	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
303	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
304	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

305	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
306	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
307	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
308	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

309	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
310	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
311	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
312	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

313	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
314	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
315	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
316	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

317	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
318	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
319	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
320	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

321	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P/R409K Mut215)		
322	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
323	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
324	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

325	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
326	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
327	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGTNNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
328	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

329	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
330	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
331	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
332	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

333	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
334	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
335	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
336	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

337	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PELTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
338	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
339	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
340	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

341	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
342	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
343	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
344	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

345	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
346	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
347	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
348	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

349	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
350	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
351	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNGAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
352	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

353	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
354	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
355	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
356	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

357	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
358	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
359	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKN PELTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
360	Человеческий IL-2 дикого типа (WT) (Uniprot P60568); сигнальный пептид подчеркнут	MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKN FHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
1031	Человеческий IL-2 дикого типа (WT) (Uniprot P60568); сигнальный пептид не включен	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

ТАБЛИЦА 10: СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ (НУКЛЕОТИДНЫЕ)

SEQ ID NO	Описание	Замены	Последовательность (нуклеотидная)
Примерные варианты IL-2 (мутеины)			
361	IL2 C125S	C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

			AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
362	Стабилизиро-ванный IL-2	V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
363	IL2-037	H16D/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
364	IL2-062	H16N/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
365	IL2-118	H16L/V69A/	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		Q74P/C125S	AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
366	IL2-035	I28T/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
367	IL2-073	V69A/Q74P/ D84V/C125 S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
368	IL2-077	V69A/Q74P/ S87R/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
369	IL2-043	V69A/Q74P/	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		N88L/C125S	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
370	IL2-036	V69A/Q74P/ N88S/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
371	IL2-068	V69A/Q74P/ I92S/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
372	IL2-106	K35E/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
373	IL2-107	K35E/H16N/	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		V69A/Q74P/ C125S	AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
374	IL2-119	K35E/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
375	Мутеин K35E/D84V	K35E/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
376	IL2-115	K35E/I92S/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
377	IL2-109	R38Q/V69A	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		/Q74P/C125S	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
378	IL2-113	R38Q/H16N/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
379	IL2-120	R38Q/H16L/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
380	Мутеин R38Q/D84V	R38Q/D84V/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
381	IL2-116	R38Q/I92S/	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		Q74P/C125S	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
382	IL2-088	R38N/V69A /Q74P/C125 S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
383	IL2-097	R38N/H16N /V69A/Q74P /C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
384	Мутеин R38N/H16L	R38N/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
385	IL2-098	R38N/D84V	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		/V69A/Q74P/C125S	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
386	IL2-100	R38N/I92S/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
387	IL2-090	R38E/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
388	IL2-092	F42K/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
389	IL2-110	F42Q/V69A/	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		Q74P/C125S	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
390	IL2-неактивный	F42A/Y45A/ L72G/N88D/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
391	IL2-99	R38N/S87R/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
392	IL2-101	R38E/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
393	IL2-102	R38E/D84V/	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		V69A/Q74P/ C125S	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
394	IL2-103	R38E/S87R/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
395	IL2-104	R38E/I92S/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
396	IL2-114	F42Q/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
397	IL2-117	F42Q/I92S/	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		V69A/Q74P/C125S	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
398	IL2-108	K35E/R38N/H16N/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
1010	IL2-124	T3A/H16N/V69A/Q74P/C125S	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
1011	IL2-127	T3A/H16L/V69A/Q74P/I92S/C125S	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
1012	IL2-130	T3A/V69A/	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

		Q74P/C125S	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
Примерные Fc-области			
399	IgG1 Fc		GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
400	IgG1 Fc N297G	N297G	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC

			AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
401	IgG1 Fc LALAPG	L234A/L235 A/P329G	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
402	IgG1 Fc N297G Mut215	N297G/T307 Q/Q311V/A 378V	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
403	IgG1 Fc LALAPG Mut215	L234A/L235 A/P329G/T3 07Q/Q311V/	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT

		A378V	ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
404	IgG4 Fc S228P	S228P	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
405	IgG4 Fc S228P/R409K	S228P/R409K	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT

			AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
406	IgG4 Fc S228P Mut215	S228P/T307Q/Q311V/A378V	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
407	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	S228P/R409K/T307Q/Q311V/A378V	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG

			GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
1013	Аллотип IgG1 Fc N297G m3	N297G	GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
Примерные линкеры			
408	$(G_4S)_4$ линкер (SEQ ID NO: 48)		GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC
409	Линкер v1		GCGGGCTCAGGCGGCTCAGGCGGAAGCGGC GGGTCTCCAGTGCCTTCAACCCCTCCCACCA ATTCAAGCTCCACCCCACCGACACCATCACC GTCAGCCTCTGGAAGC
410	Линкер v2		GCAGGAAGTGGCGGATCCGGCGGTTCTGGTG GTTCTCCTGTGCCTTCTACTCCTCCAACTCCC AGTCCGAGTACCCCACCCACTCCGTCACCTTC CGGTGGTAGCGGTAATTCTAGTGGCAGTGGC GGATCA
411	Линкер v3		GCAGGCTCTGGGAATTCATCCGGCTCTGGTG GAAGTGGCGGGTCAGGTAATTCAAGCGGGTC TGGCGGTAGCCCTGTGCCATCCACACCGCCA ACTCCATCTCCCTCTACTCCTCCAACGCCAAG CCCCTCAGCATCCGGATCT
412	Линкер v4		GCGGAAGCGGCGGCTAAAGAGGCAGCCGCT AAGGAAGCAGCCGCTAAGGAAGCGGCAGCG AAGGCTGGTAGC
413	Линкер v5		GGCACCACCCCAAATCCCCCGGCCAGTAGCT

			CCACCACAGGCTCATCCACCCCAACGAACCC CCCGGCAGGTTCA
414	Линкер v6		GCTGGGTCACCTGGTGCTGGCAACGGTGGTA ACAACGGTGGTAATCCTCCTCCCCCGACTAC CACGACTAGCAGCGCCCCGGCTACGACCACT ACGGCGTCCGCAGGGTCA
415	Линкер v7		GGCGGCGGTAGTGCCGGAGGGGGATCTGCCG GCGGTGGATCAGCGGGTGGCGGCTCTGCGGG AAGC
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc N297G)			
416	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc N297G		GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
417	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc N297G		GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG

		TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
418	IL2-037, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG

		GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
419	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA

		ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
420	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
421	IL2-035, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT

		GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
422	IL2-073, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG

		CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
423	IL2-077, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
424	IL2-043, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC

		TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
425	IL2-036, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG

		AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
426	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC

		AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
427	IL2-106, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
428	IL2-107, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA

		GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
429	IL2-119, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC

		ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
430	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
431	IL2-115, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC

		TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
432	IL2-109, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA

		AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
433	IL2-113, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

434	IL2-120, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
435	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC

		GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
436	IL2-116, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG

		ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
437	IL2-088, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
438	IL2-097, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG

		ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
439	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG

		AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
440	IL2-098, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
441	IL2-100, слитый с IgG1 Fc	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

	N297G	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
442	IL2-090, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG

		CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
443	IL2-092, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA

		GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
444	IL2-110, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
445	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC

		TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
446	IL2-99, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC

		TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
447	IL2-101, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
448	IL2-102, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT

		CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
449	IL2-103, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC

		TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
450	IL2-104, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC

		AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
451	IL2-114, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
452	IL2-117, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT

		GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
453	IL2-108, слитый с IgG1 Fc N297G	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC

		GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
1014	IL2-124, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
1015	IL2-127, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA

		AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
1016	IL2-130, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA

		TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
1017	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT

		ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
1018	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
1019	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G аллотипа m3	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC

		GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc LALAPG)		
454	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT

		CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
455	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
456	IL2-037, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA

		AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
457	IL2-062, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT

		ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
458	IL2-118, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT

		ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
459	IL2-035, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
460	IL2-073, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC

		GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
461	IL2-077, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA

		AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
462	IL2-043, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
463	IL2-036, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT

		TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
464	IL2-068, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG

		TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
465	IL2-106, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG

		GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
466	IL2-107, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
467	IL2-119, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG

		CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
468	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA

		GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
469	IL2-115, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
470	IL2-109, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT

		TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
471	IL2-113, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA

		GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
472	IL2-120, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA

		ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
473	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
474	IL2-116, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT

		GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
475	IL2-088, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC

		GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
476	IL2-097, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
477	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT

		TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
478	IL2-098, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA

		GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
479	IL2-100, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC

		AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
480	IL2-090, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
481	IL2-092, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA

		GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
482	IL2-110, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT

		CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
483	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
484	IL2-99, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT

		CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
485	IL2-101, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG

		AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
486	IL2-102, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

487	IL2-103, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
488	IL2-104, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC

		GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
489	IL2-114, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG

		ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
490	IL2-117, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
491	IL2-108, слитый с IgG1 Fc LALAPG	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG

		ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAGGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc N297G Mut215)		
492	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA

		AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
493	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

494	IL2-037, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
495	IL2-062, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC

		GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
496	IL2-118, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG

		ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
497	IL2-035, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
498	IL2-073, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA

		GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
499	IL2-077, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG

		AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
500	IL2-043, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
501	IL2-036, слитый с IgG1 Fc	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

	N297G Mut215	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
502	IL2-068, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG

		CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
503	IL2-106, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA

		GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
504	IL2-107, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
505	IL2-119, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC

		TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
506	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC

		TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
507	IL2-115, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
508	IL2-109, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT

		CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
509	IL2-113, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC

		TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
510	IL2-120, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC

		AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
511	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
512	IL2-116, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT

		GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
513	IL2-088, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC

		GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
514	IL2-097, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
515	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA

		AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
516	IL2-098, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA

		TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
517	IL2-100, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT

		ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
518	IL2-090, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
519	IL2-092, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC

		GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
520	IL2-110, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA

		ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
521	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
522	IL2-99, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT

		AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
523	IL2-101, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT

		CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
524	IL2-102, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG

		GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
525	IL2-103, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
526	IL2-104, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG

		CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
527	IL2-114, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG

		AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
528	IL2-117, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
529	IL2-108, слитый с IgG1 Fc N297G Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT

		TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGCTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTC TTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTTA TGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCGT CGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAG AAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCGA AGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTG AGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGC TCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATC GAATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAA ACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAG AACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCCG CGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCTC ACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG1 Fc LALAPG Mut215)		
530	IL2 C125S, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG

		TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
531	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG

		GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
532	IL2-037, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
533	IL2-062, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG

		CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
534	IL2-118, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA

		GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
535	IL2-035, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
536	IL2-073, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG

		TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
537	IL2-077, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA

		GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
538	IL2-043, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA

		ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
539	IL2-036, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
540	IL2-068, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT

		GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
541	IL2-106, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC

		GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
542	IL2-107, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
543	IL2-119, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC

		TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
544	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA

		GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
545	IL2-115, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC

		AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
546	IL2-109, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
547	IL2-113, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA

		GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
548	IL2-120, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT

		CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
549	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
550	IL2-116, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT

		CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
551	IL2-088, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG

		AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
552	IL2-097, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

553	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
554	IL2-098, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC

		GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
555	IL2-100, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG

		ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
556	IL2-090, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
557	IL2-092, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA

		GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
558	IL2-110, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT

		GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
559	IL2-неактивный, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
560	IL2-99, слитый с IgG1 Fc	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

	LALAPG Mut215	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
561	IL2-101, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG

		CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
562	IL2-102, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA

		GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
563	IL2-103, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
564	IL2-104, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC

		TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
565	IL2-114, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG

		CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
566	IL2-117, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
567	IL2-108, слитый с IgG1 Fc LALAPG Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT

		CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCG CACCGGAGGCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATT CTTGTTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACGCTT ATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTGCG TCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGA GGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTA GAAGTACACAATGCAAAGACTAAACCCCGCG AAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGT GAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGG CTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAT CGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAA AACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAGA GAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCC GCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTGTCGCT CACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCG ATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCA GCCAGAGAACAATTACAAGACGACGCCACC AGTGCTGGATTCGGATGGGAGCTTTTTCTTGT ACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTG GCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTA ATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGC AGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P)		
568	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT

		GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
569	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC

		TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
570	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
571	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC

		TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
572	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC

		GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
573	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG

		CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
574	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
575	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT

		GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
576	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT

		GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
577	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A

578	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
579	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA

		GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
580	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT

		CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
581	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
582	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT

		TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
583	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC

		CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
584	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC

		ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
585	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
586	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG

		ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
587	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA

		GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
588	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA

		CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
589	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
590	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG

		CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
591	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA

		AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
592	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
593	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT

		CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
594	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT

		GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
595	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC

		TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
596	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
597	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC

		TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
598	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC

		GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
599	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG

		CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
600	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
601	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT

		GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
602	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT

		GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
603	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A

604	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
605	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA

		GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P/R409K)		
606	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG

		AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
607	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
608	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA

		AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
609	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA

		GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
610	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG

		GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
611	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
612	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC

		TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
613	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT

		GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
614	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT

		GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
615	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
616	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC

		GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
617	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT

		AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
618	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
619	IL2-119, слитый с IgG4 Fc	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

	S228P/R409K	AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
620	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC

		GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
621	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA

		GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
622	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
623	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT

		TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
624	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT

		GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
625	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC

		TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
626	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
627	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT

		GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
628	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT

		GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
629	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA

		A
630	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
631	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT

		GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
632	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG

		AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
633	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
634	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA

		AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
635	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA

		GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
636	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG

		GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
637	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
638	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC

		TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
639	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT

		GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
640	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT

		GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
641	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
642	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC

		GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
643	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTACAGTCTTGCACCAAGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT

		AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P Mut215)		
644	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A

645	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
646	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA

		GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
647	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT

		CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
648	IL2-118, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
649	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT

		TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
650	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC

		CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
651	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC

		ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
652	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
653	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA

		GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
654	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA

		GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
655	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA

		CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
656	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
657	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG

		CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
658	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA

		AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
659	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
660	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT

		CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
661	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT

		GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
662	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC

		TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
663	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
664	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT

		TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
665	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC

		GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
666	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG

		CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
667	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
668	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT

		GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
669	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT

		GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
670	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A

671	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
672	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA

		GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
673	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT

		CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
674	IL2-99, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
675	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT

		TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
676	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC

		CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
677	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC

		ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
678	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
679	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA

		GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
680	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA

		GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
681	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA

		CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
Примерные слитые белки IL-2-Fc (IgG4 Fc S228P/R409K Mut215)		
682	IL2 C125S, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGC TCAGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
683	Стабилизированный IL-2, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC

		GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
684	IL2-037, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT

		AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
685	IL2-062, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
686	IL2-118, слитый с IgG4 Fc	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

	S228P/R409K Mut215	AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
687	IL2-035, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAACCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC

		GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
688	IL2-073, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA

		GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
689	IL2-077, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
690	IL2-043, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG

		TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
691	IL2-036, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT

		GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
692	IL2-068, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC

		TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
693	IL2-106, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
694	IL2-107, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC

		TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
695	IL2-119, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT

		GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
696	Мутеин K35E/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA

		A
697	IL2-115, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAGAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
698	IL2-109, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT

		GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
699	IL2-113, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG

		AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
700	IL2-120, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
701	Мутеин R38Q/D84V, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA

		AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
702	IL2-116, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA

		GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
703	IL2-088, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG

		GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
704	IL2-097, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
705	Мутеин R38N/H16L, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT

		CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
706	IL2-098, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG TCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT

		GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
707	IL2-100, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT

		GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
708	IL2-090, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
709	IL2-092, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGAA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC

		GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
710	IL2-110, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT

		AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
711	IL2-неактивный, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGGC AAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
712	IL2-99, слитый с IgG4 Fc	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC

	S228P/R409K Mut215	AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
713	IL2-101, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC

		GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
714	IL2-102, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA

		GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
715	IL2-103, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
716	IL2-104, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCACGTT TAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG

		TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
717	IL2-114, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT

		GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
718	IL2-117, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTAAACTTACTAGAATGCTCACGCA GAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC TCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCC TGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC

		TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A
719	IL2-108, слитый с IgG4 Fc S228P/R409K Mut215	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGC AACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTT CAGATGATTTTGAACGGAATCAATAATTACA AAAATCCTGAACTTACTAACATGCTCACGTTT AAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGT TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACT TAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCT CCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGAG ATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCT GGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTAT GTGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATC GTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAG CCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGT GGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGA GGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGT GCCCTGCACCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCA GTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACAC CCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGTAACCT GTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCC GGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGT GTTGAAGTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGA GAGAGGAACAGTTCAATTCCACTTATCGCGT GGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTGCACGTGGATT GGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAGGT AAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAA AAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCG AGGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCTCCTT CTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGGTAA GTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATG GTCAGCCTGAGAACAATTACAAGACTACGCC ACCCGTTCTGGATTCAGACGGATCTTTCTTCC TCTACAGCAAATTGACGGTAGACAAAAGCCG CTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAA A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вариант интерлейкина-2 (IL-2), включающий:

(i) аминокислотную замену H16L или H16N и/или аминокислотную замену I92S, и

(ii) аминокислотные замены V69A, Q74P и C125S,

соответствующий человеческому IL-2 (SEQ ID NO: 1031).

2. Вариант IL-2 по п.1, дополнительно включающий аминокислотную замену T3A.

3. Вариант IL-2 по п.1 или 2, включающий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 4, 5, 11, 1000, 1001 или 1002, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не больше чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

4. Вариант IL-2 по любому из пп.1-3, который селективно стимулирует регуляторные Т-клетки (Treg клетки).

5. Слитый белок IL-2, включающий вариант IL-2 по любому из пп.1-4.

6. Слитый белок IL-2 по п.5, дополнительно включающий Fc-область.

7. Слитый белок IL-2 по п.6, где Fc-область включает Fc-область аллотипа IgG1 m3, включающую замену N297G согласно нумерации EU.

8. Слитый белок IL-2 по п.6 или 7, где Fc-область включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1003 или аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

9. Слитый белок IL-2 по любому из пп.6-8, где Fc-область слита с С-концом варианта IL-2.

10. Слитый белок IL-2 по любому из пп.6-9, дополнительно включающий линкер.

11. Слитый белок IL-2 по п.10, где линкер включает $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 48).

12. Слитый белок IL-2 по любому из пп.6-11, включающий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1004, 1005, 1006, 1007, 1008 или 1009, аминокислотную последовательность, которая идентична ей по меньшей мере на 95% или отличается от нее не больше чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотами, или ее функциональный фрагмент.

13. Слитый белок IL-2 по любому из пп.6-12, который образует димер.

14. Комплекс IL-2, включающий вариант IL-2 по любому из пп.1-4 и молекулу антитела против IL-2.

15. Конъюгат IL-2, включающий вариант IL-2 по любому из пп.1-4 и не относящийся к IL-2 фрагмент.

16. Фармацевтическая композиция, включающая вариант IL-2 по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция, включающая слитый белок IL-2 по любому из пп.5-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Фармацевтическая композиция, включающая комплекс IL-2 по п.14 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Фармацевтическая композиция, включающая конъюгат IL-2 з по п.15 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Нуклеиновая кислота, кодирующая вариант IL-2 по любому из пп.1-4.

21. Нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок IL-2 по любому из пп.5-13.

22. Нуклеиновая кислота, кодирующая комплекс IL-2 по п.14.

23. Нуклеиновая кислота, кодирующая конъюгат IL-2 по п.15.

24. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту по п.20.

25. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту по п.21.

26. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту по п.22.

27. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту по п.23.

28. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту по п.20.

29. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту по п.21.

30. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту по п.22.

31. Клетка, включающая нуклеиновую кислоту по п.23.

32. Способ получения варианта IL-2, включающий культивирование клетки по п.28 при условиях, которые обеспечивают экспрессию варианта IL-2.

33. Способ получения слитого белка IL-2, включающий культивирование клетки по п.29 при условиях, которые обеспечивают экспрессию слитого белка IL-2.

34. Способ получения комплекса IL-2, включающий культивирование клетки по п.30 при условиях, которые обеспечивают экспрессию комплекса IL-2.

35. Способ получения конъюгата IL-2, включающий культивирование клетки по п.31 при условиях, которые обеспечивают экспрессию конъюгата IL-2.

36. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, варианта IL-2 по любому из пп.1-4.

37. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, слитого белка IL-2 по любому из пп.5-13.

38. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, комплекса IL-2 по п.14.

39. Способ улучшения экспансии, активности, выживания и/или пролиферации регуляторной Т-клетки (Treg), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, конъюгата IL-2 по п.15.

40. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, варианта IL-2 по любому из пп.1-4.

41. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, слитого белка IL-2 по любому из пп.5-13.

42. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, комплекса IL-2 по п.14.

43. Способ селективной активации сигнального пути IL-2 в регуляторных Т-клетках (Treg клетках), включающий контакт Treg клетки или популяции Treg клеток in vitro, ex vivo или in vivo с эффективным количеством, или введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества, конъюгата IL-2 по п.15.

44. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 по любому из пп.1-4.

45. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 по п.5-13.

46. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 по п.14.

47. Способ индукции иммунной толерантности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 по п.15.

48. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 по любому из пп.1-4.

49. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 по любому из пп.5-13.

50. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 по п.14.

51. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 по п.15.

52. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 по любому из пп.1-4.

53. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 по любому из пп.5-13.

54. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение нуждающемуся

в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 по п.14.

55. Способ лечения волчаночного нефрита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 по п.15.

56. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 по любому из пп.1-4.

57. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 по любому из пп.5-13.

58. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 по п.14.

59. Способ лечения аутоиммунного гепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 по п.15.

60. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества варианта IL-2 по любому из пп.1-4.

61. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества слитого белка IL-2 по любому из пп.5-13.

62. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса IL-2 по п.14.

63. Способ лечения нефротического синдрома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества конъюгата IL-2 по п.15.

64. Набор, включающий вариант IL-2 по любому из пп.1-4 и инструкции по применению.

65. Набор, включающий слитый белок IL-2 по любому из пп.5-13 и инструкции по применению.

66. Набор, включающий комплекс IL-2 по п.14 и инструкции по применению.

67. Набор, включающий IL-2, конъюгат по п.15 и инструкции по применению.

68. Вариант IL-2 по любому из пп.1-4 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

69. Слитый белок IL-2 по любому из пп.5-13 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

70. Комплекс IL-2 по п.14 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

71. Конъюгат IL-2 по п.15 для применения в способе индукции иммунной толерантности у субъекта.

72. Вариант IL-2 по любому из пп.1-4 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания у субъекта.

73. Слитый белок IL-2 по любому из пп.5-13 для применения в способе

аутоиммунного гепатита у субъекта.

74. Комплекс IL-2 по п.14 для применения в способе аутоиммунного гепатита у субъекта.

75. Конъюгат IL-2 по п.15 для применения в способе аутоиммунного гепатита у субъекта.

76. Вариант IL-2 по любому из пп.1-4 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

77. Слитый белок IL-2 по любому из пп.5-13 для применения в способе ktxtybz волчаночного нефрита у субъекта.

78. Комплекс IL-2 по п.14 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

79. Конъюгат IL-2 по п.15 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта.

80. Вариант IL-2 по любому из пп.1-4 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

81. Слитый белок IL-2 по любому из пп.5-13 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

82. Комплекс IL-2 по п.14 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

83. Конъюгат IL-2 по п.15 для применения в способе лечения аутоиммунного гепатита у субъекта.

84. Вариант IL-2 по любому из пп.1-4 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

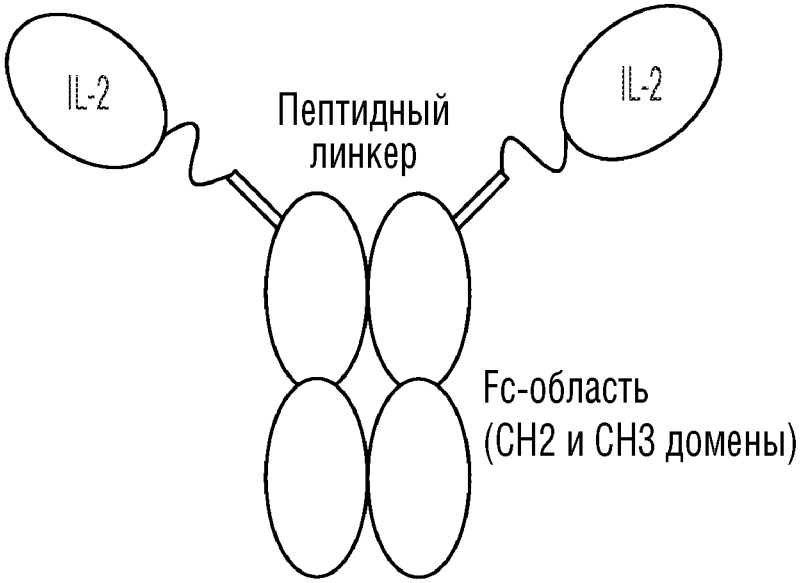
85. Слитый белок IL-2 по любому из пп.5-13 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

86. Комплекс IL-2 по п.14 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

87. Конъюгат IL-2 по п.15 для применения в способе лечения нефротического синдрома у субъекта.

По доверенности

ФИГ.1А



ФИГ.1В

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN 30
YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLE 60
EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN 90
VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR 120
WITFCQSIISTLTGS 133

C125S - улучшает стабильность (присутствует во всех последовательностях)

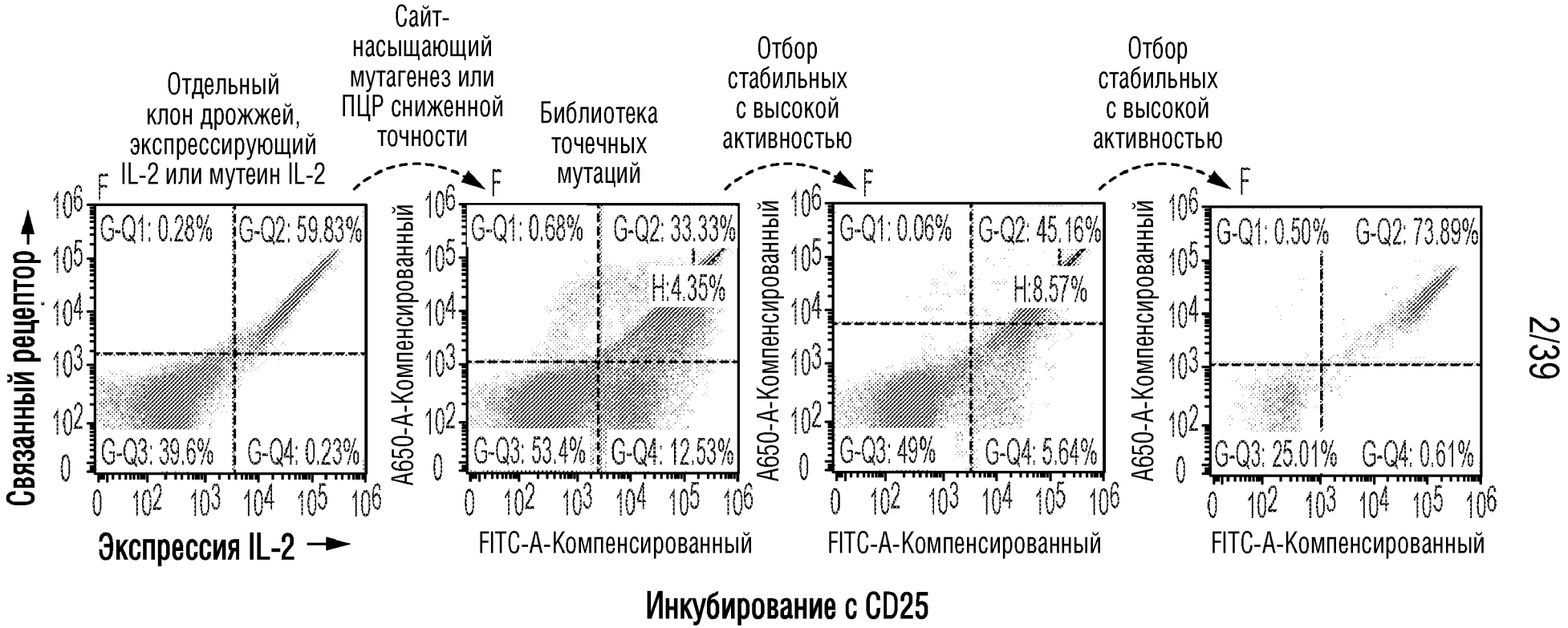
V69A/Q74P - уменьшает агрегацию

H16, D84, S87, N88, I92 - сайты подвергнуты мутации для изменения аффинности к CD122/CD132

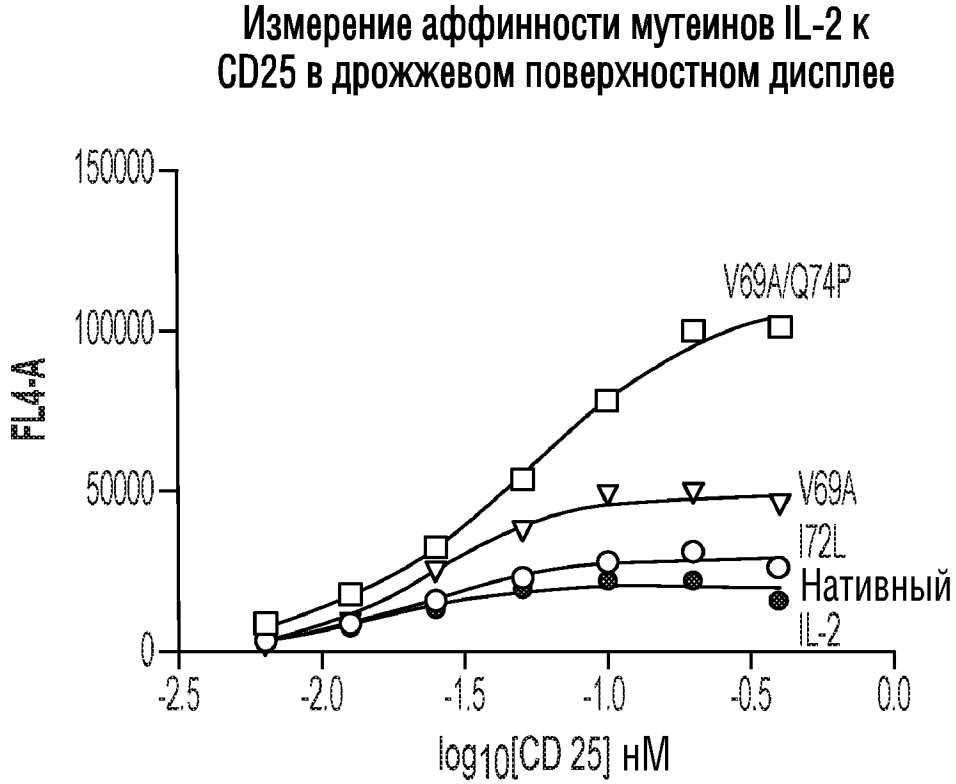
K35, R38, F42 - сайты подвергнуты мутации для изменения аффинности к CD25

572714

ФИГ.2


Отдельный клон дрожжей, экспрессирующий IL-2 или мутеин IL-2
Сайт-насыщающий мутагенез или ПЦР сниженной точности
Библиотека точечных мутаций
Отбор стабильных с высокой активностью
Отбор стабильных с высокой активностью
F
G-Q1: 0.28%
G-Q2: 59.83%
G-Q3: 39.6%
G-Q4: 0.23%
G-Q1: 0.68%
G-Q2: 33.33%
H:4.35%
G-Q3: 53.4%
G-Q4: 12.53%
G-Q1: 0.06%
G-Q2: 45.16%
H:8.57%
G-Q3: 49%
G-Q4: 5.64%
G-Q1: 0.50%
G-Q2: 73.89%
G-Q3: 25.01%
G-Q4: 0.61%
Связанный рецептор
Экспрессия IL-2
A650-A-Компенсированный
FITC-A-Компенсированный
Инкубирование с CD25

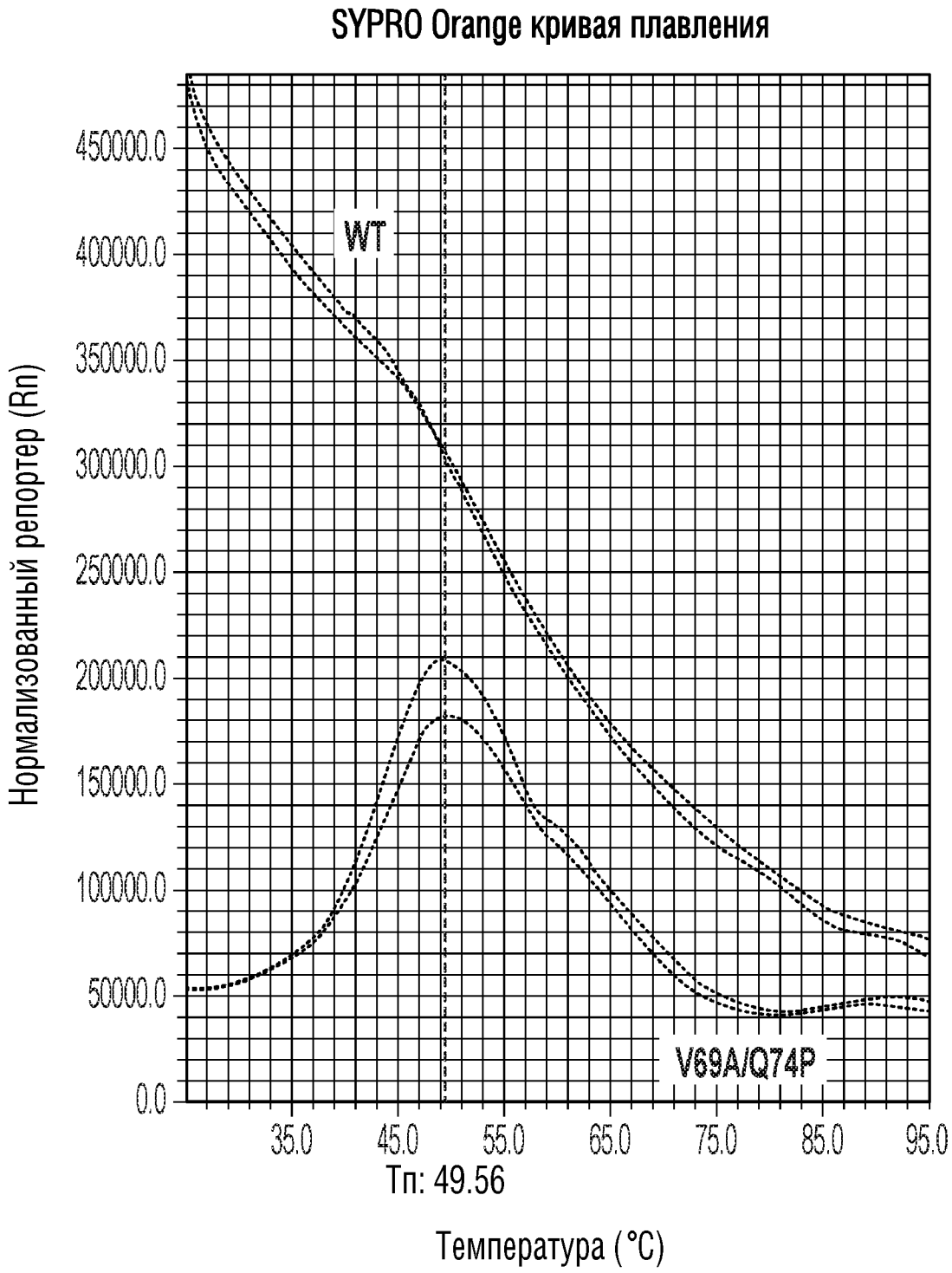
ФИГ.3А


Измерение аффинности мутеинов IL-2 к CD25 в дрожжевом поверхностном дисплее
150000
100000
50000
0
FL4-A
V69A/Q74P
V69A
I72L
Нативный IL-2
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
log10[CD 25] нМ

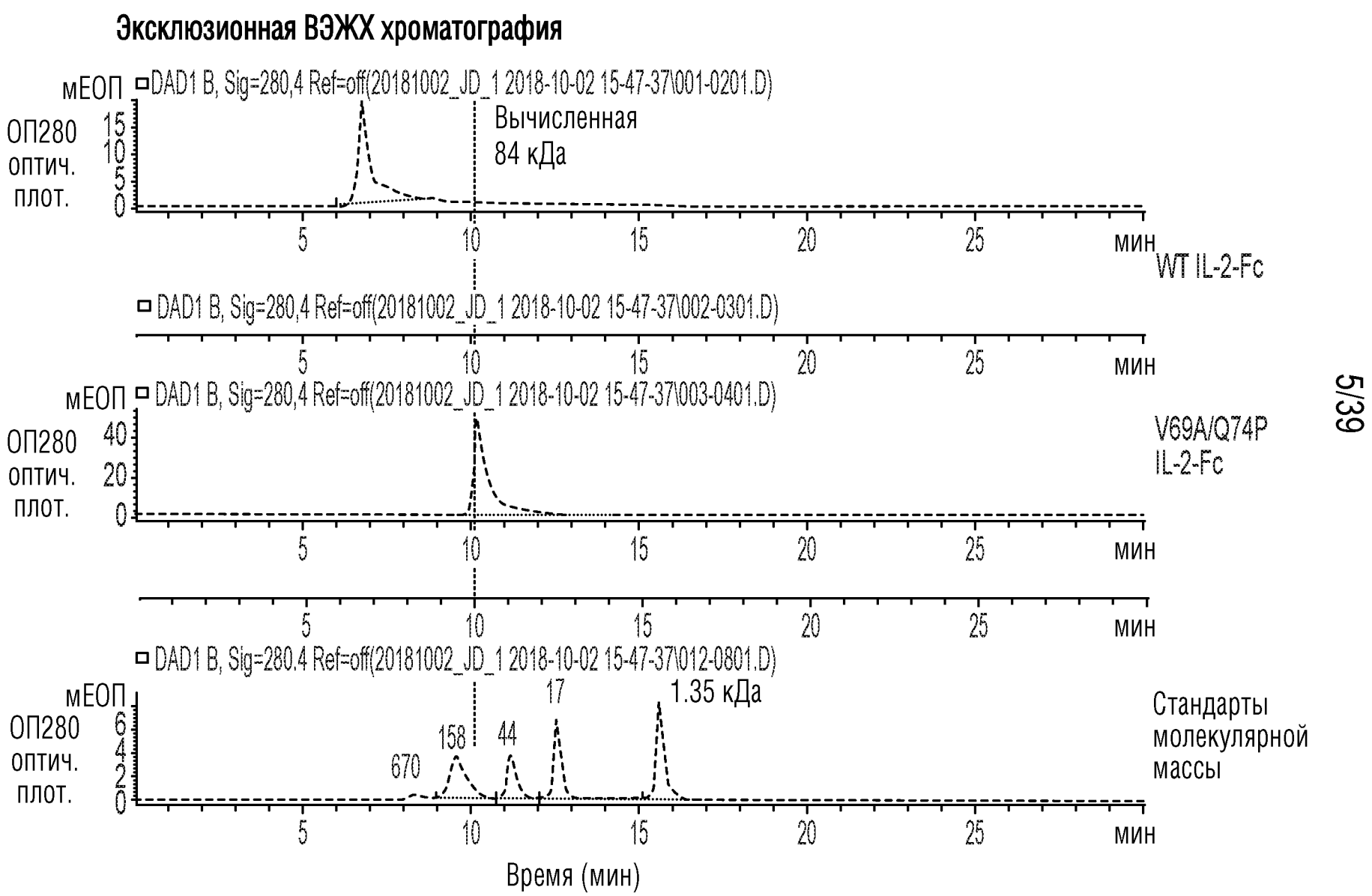
ФИГ.3В


Связывающая способность мутеинов IL-2 в дрожжевом поверхностном дисплее
Мутация(и)
Нет
V69A/ Q74P
E68Q
V69A
I114W
L72I
N71Y
M104D
0.18
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
пМ KD
17
47
22
23
38
24
18
28

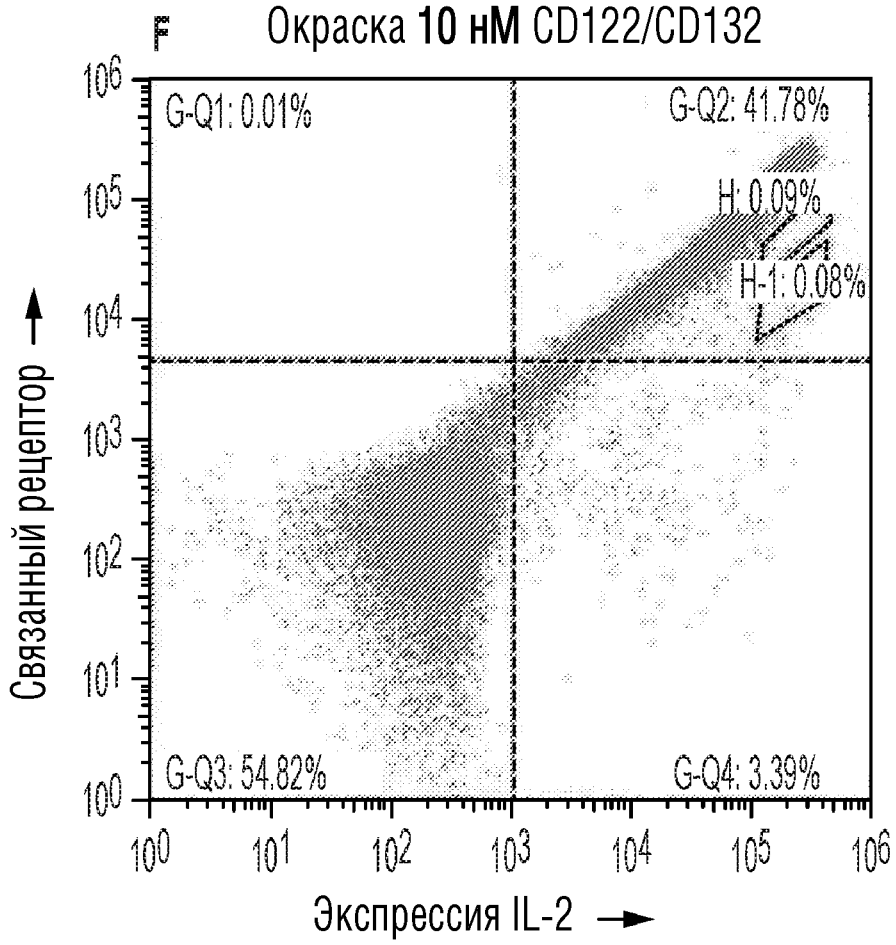
ФИГ.4А


SYPRO Orange кривая плавления
Нормализованный репортер (Rn)
450000.0
400000.0
350000.0
300000.0
250000.0
200000.0
150000.0
100000.0
50000.0
0.0
WT
V69A/Q74P
35.0
45.0
55.0
65.0
75.0
85.0
95.0
Тп: 49.56
Температура (°C)

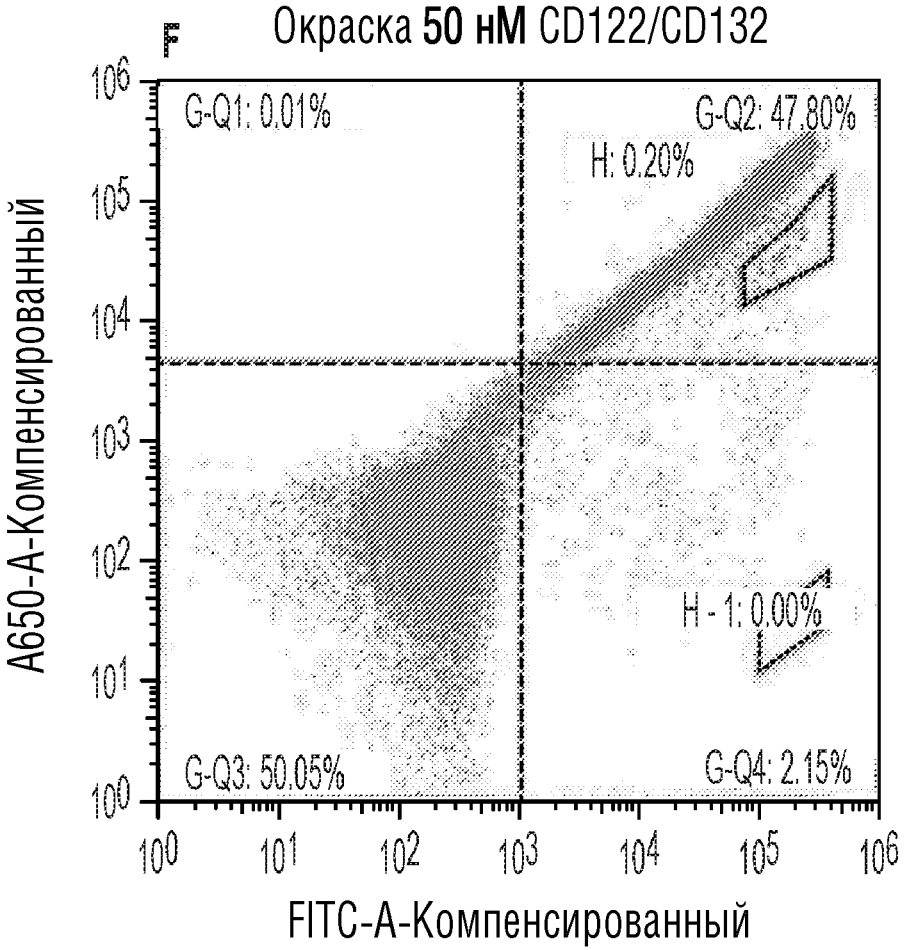
ФИГ.4В


Эксклюзионная ВЭЖХ хроматография
мЕОП
ОП280
оптич.
плот.
DAD1 B, Sig=280,4 Ref=off(20181002_JD_1 2018-10-02 15-47-37\001-0201.D)
Вычисленная
84 кДа
мин
WT IL-2-Fc
DAD1 B, Sig=280,4 Ref=off(20181002_JD_1 2018-10-02 15-47-37\002-0301.D)
DAD1 B, Sig=280,4 Ref=off(20181002_JD_1 2018-10-02 15-47-37\003-0401.D)
V69A/Q74P
IL-2-Fc
DAD1 B, Sig=280.4 Ref=off(20181002_JD_1 2018-10-02 15-47-37\012-0801.D)
670
158
44
17
1.35 кДа
Стандарты
молекулярной
массы
Время (мин)

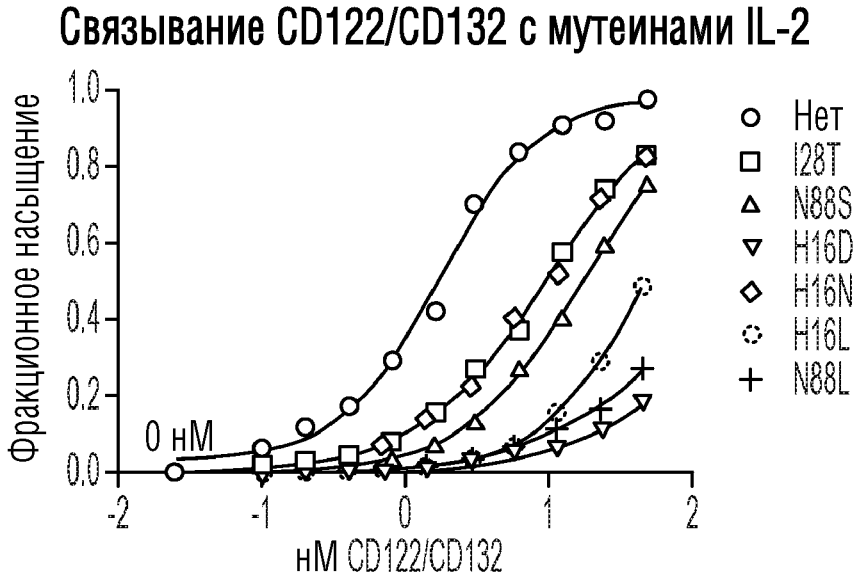
ФИГ.5А


F
Окраска 10 нМ CD122/CD132
G-Q1: 0.01%
G-Q2: 41.78%
H: 0.09%
H-1: 0.08%
G-Q3: 54.82%
G-Q4: 3.39%
Связанный рецептор
Экспрессия IL-2

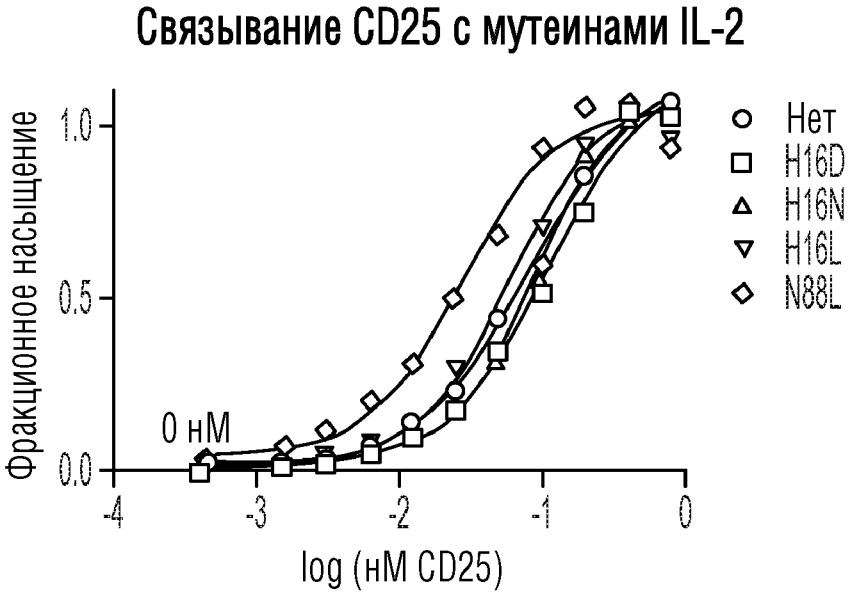
ФИГ.5В


F
Окраска 50 нМ CD122/CD132
G-Q1: 0.01%
G-Q2: 47.80%
H: 0.20%
H - 1: 0.00%
G-Q3: 50.05%
G-Q4: 2.15%
A650-A-Компенсированный
FITC-A-Компенсированный

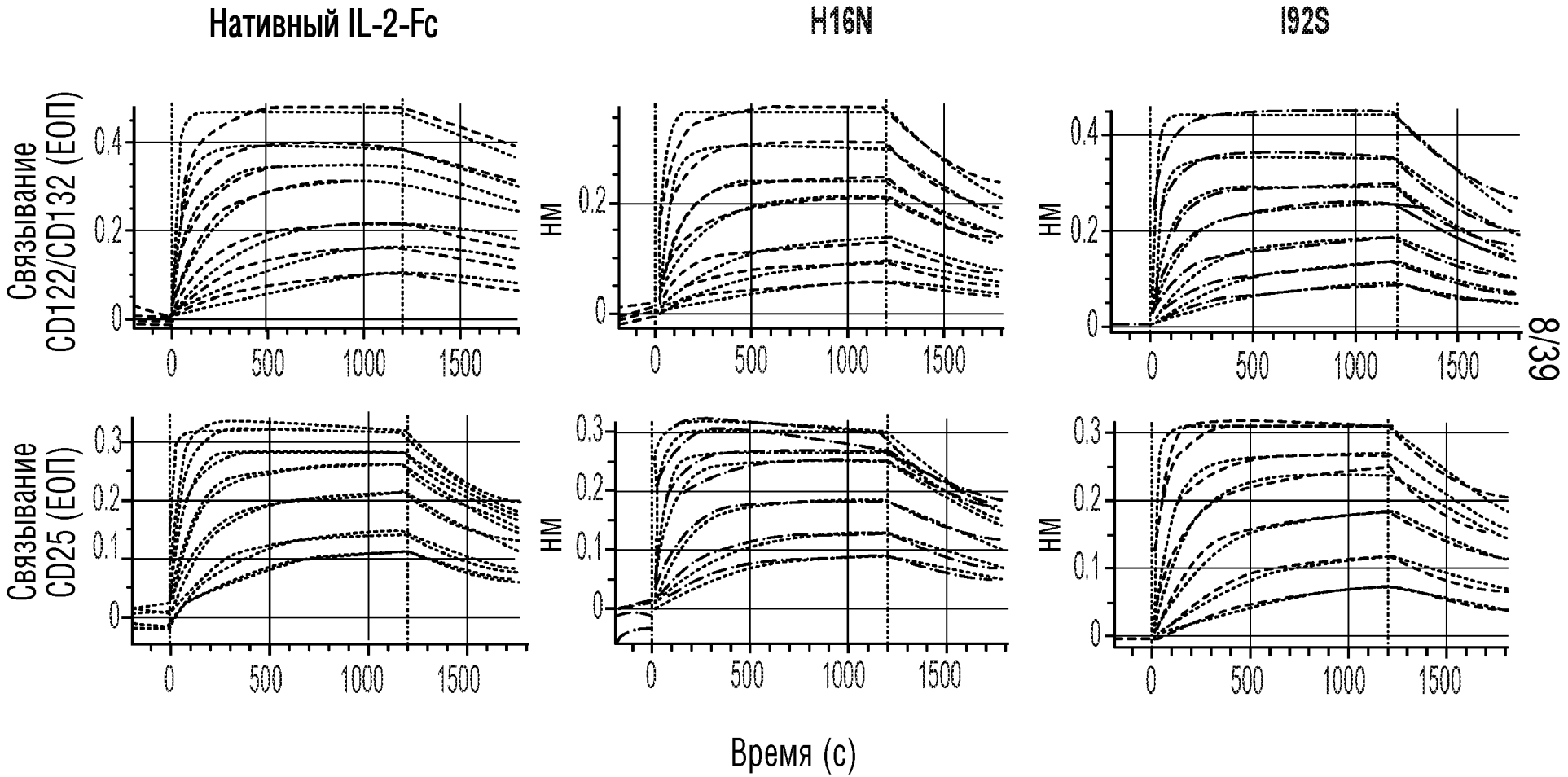
ФИГ.6А


Связывание CD122/CD132 с мутеинами IL-2
Фракционное насыщение
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 нМ
-2
-1
0
1
2
нМ CD122/CD132
Нет
I28T
N88S
H16D
H16N
H16L
N88L

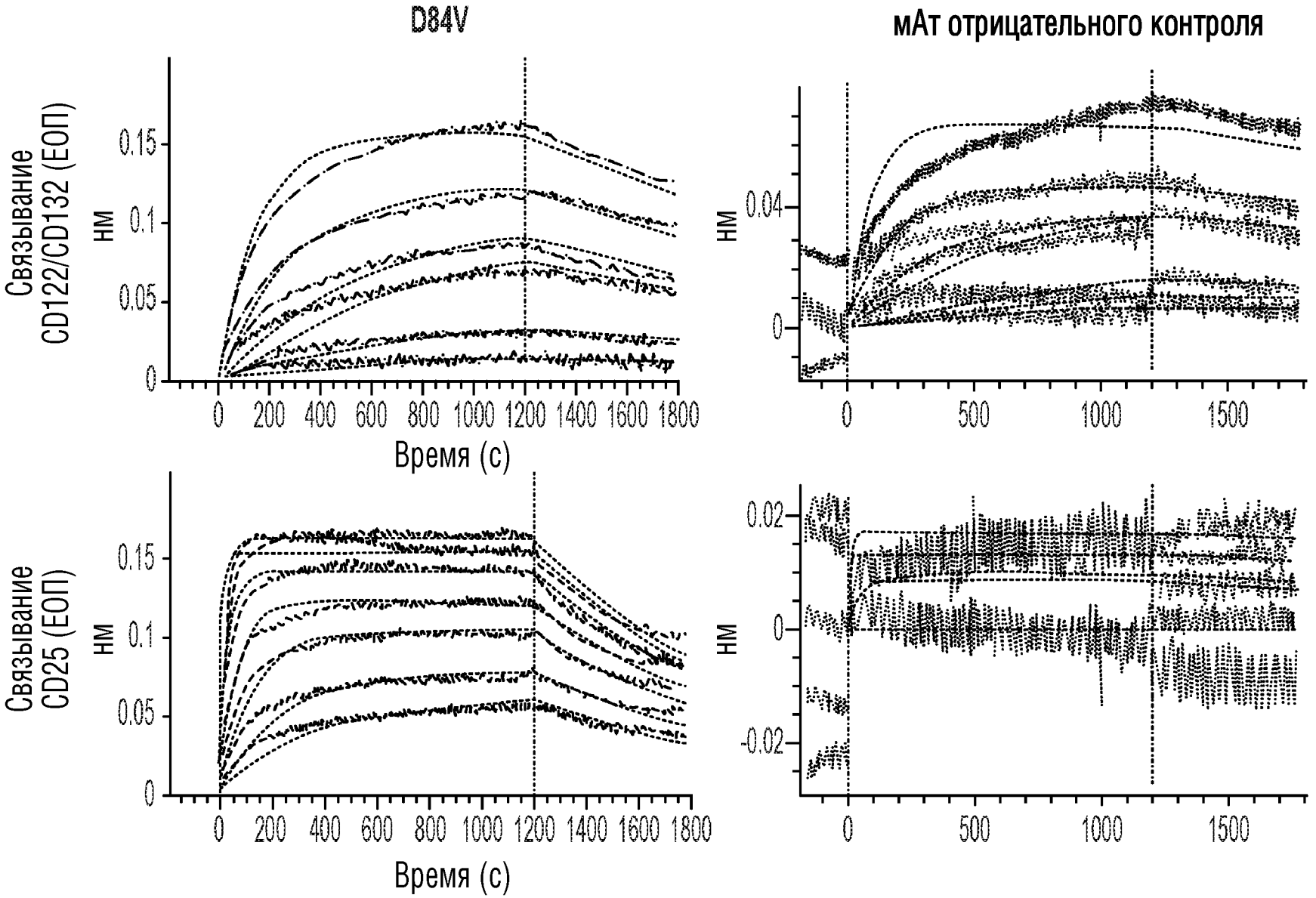
ФИГ.6В


Связывание CD25 с мутеинами IL-2
Фракционное насыщение
1.0
0.5
0.0
0 нМ
-4
-3
-2
-1
0
log (нМ CD25)
Нет
H16D
H16N
H16L
N88L

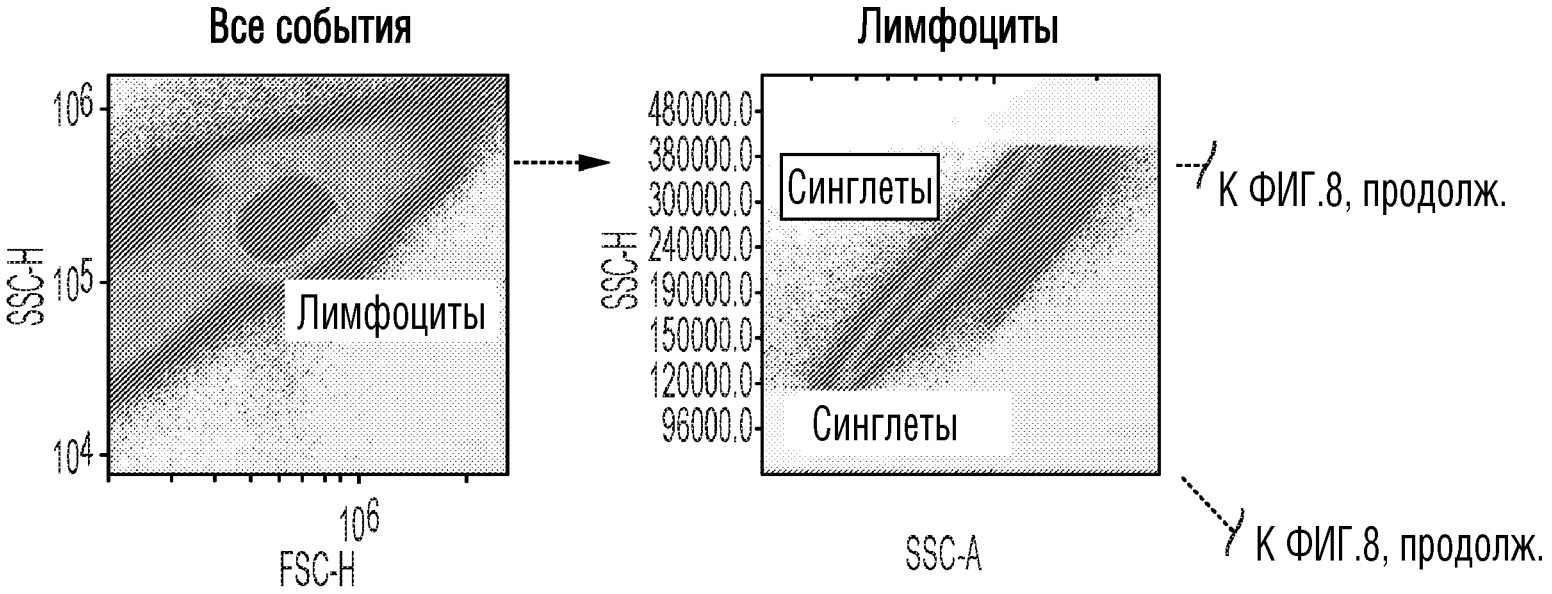
ФИГ.7


Нативный IL-2-Fc
H16N
I92S
Связывание CD122/CD132 (ЕОП)
Связывание CD25 (ЕОП)
НМ
Время (с)
0
0.1
0.2
0.3
0.4
500
1000
1500

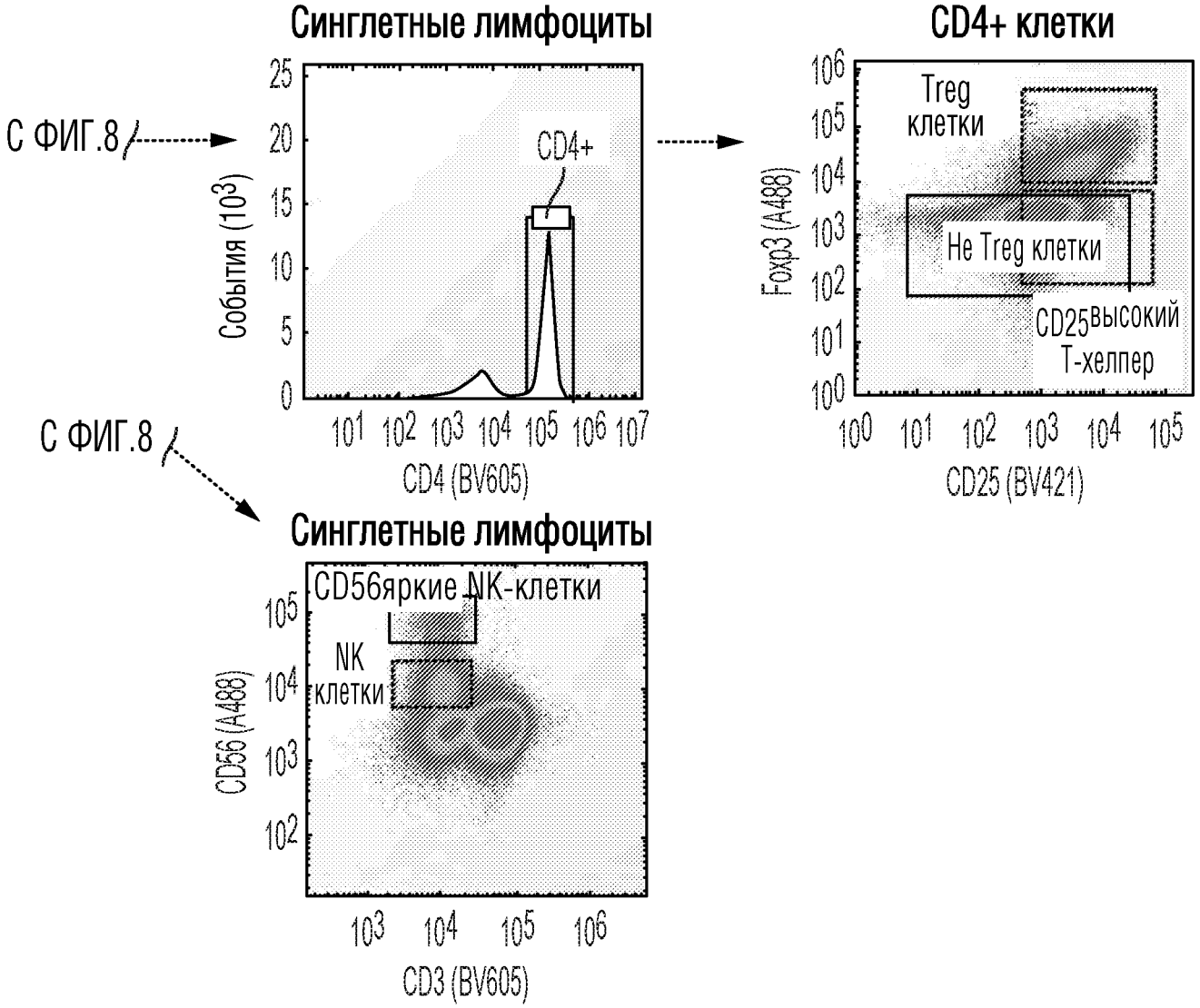
ФИГ.7, продолжение



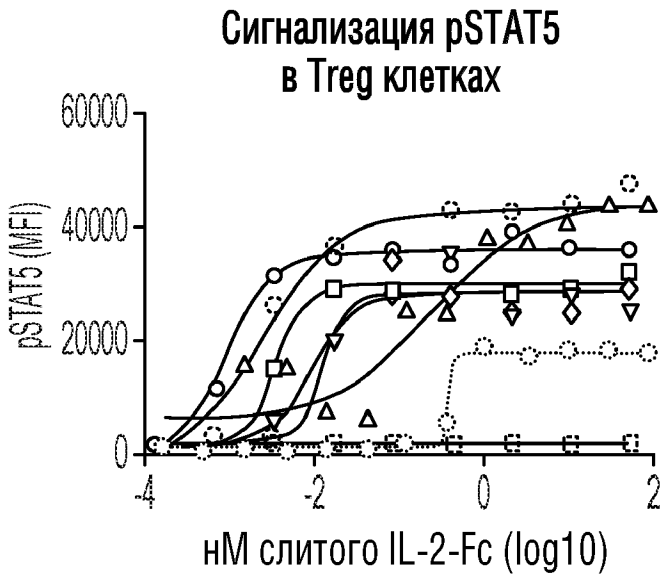
ФИГ.8


Все события
Лимфоциты
SSC-H
FSC-H
Лимфоциты
Синглеты
Синглеты
SSC-A
К ФИГ.8, продолж.
К ФИГ.8, продолж.

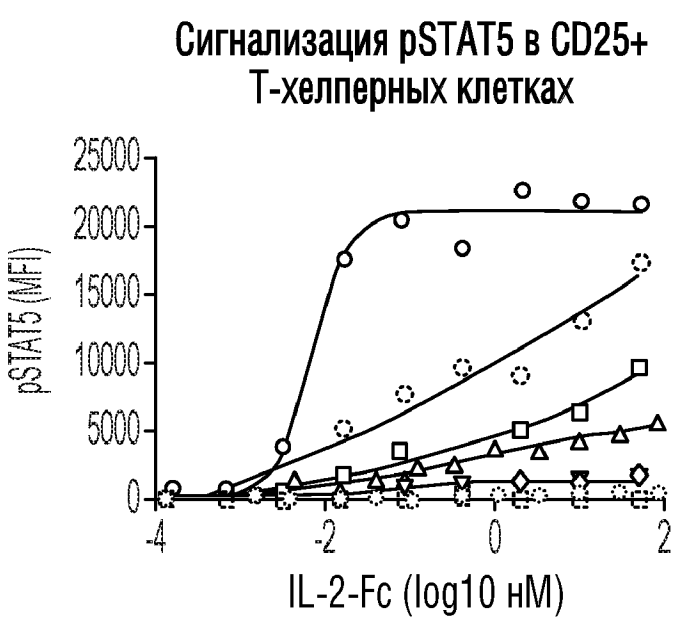
ФИГ.8, продолжение



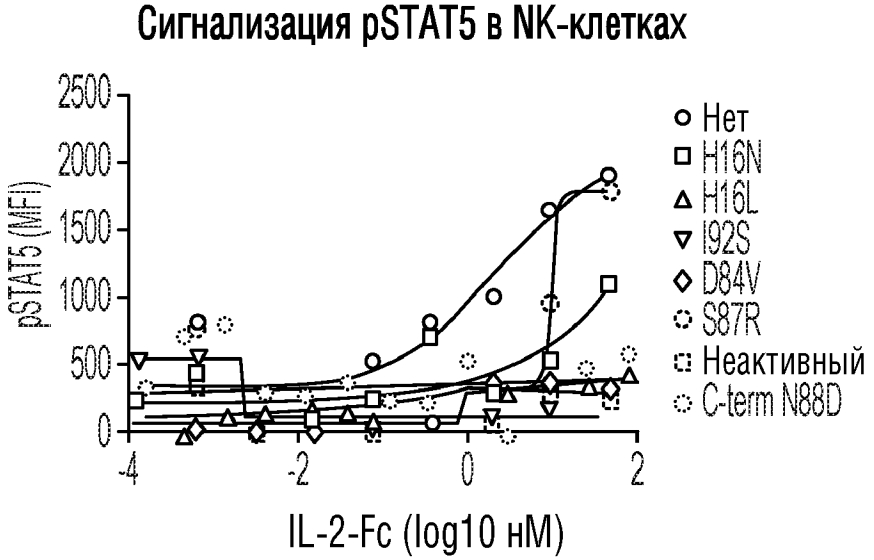
ФИГ.9А



ФИГ.9В



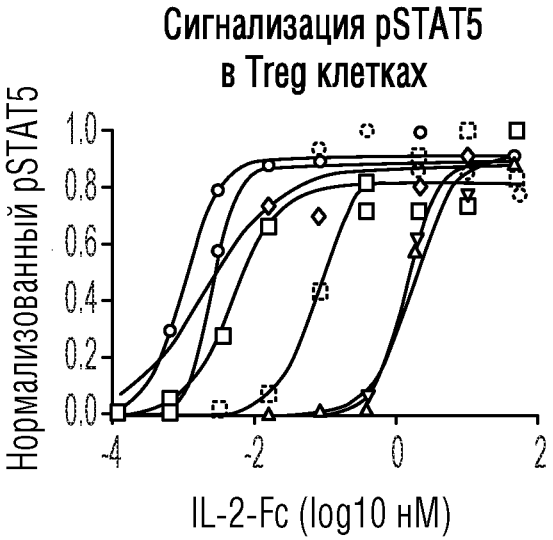
ФИГ.9С



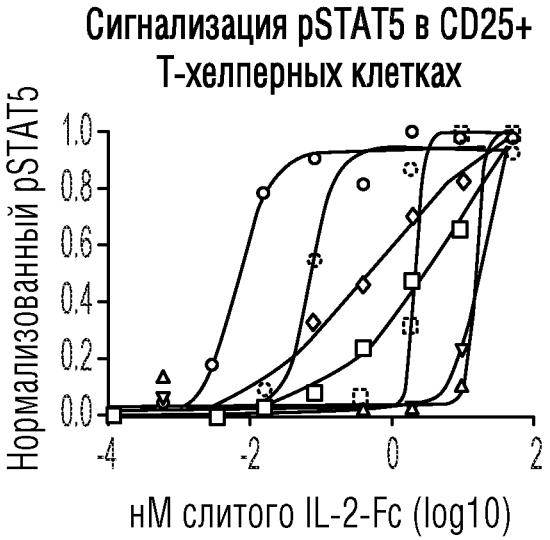
ФИГ.9D


Цитотоксические Т-клетки
6000
4000
2000
0
pSTAT5 (MFI)
-6
-4
-2
0
2
4
IL-2-Fc (log10 нМ)
H16N
H16L
F42Q
WT

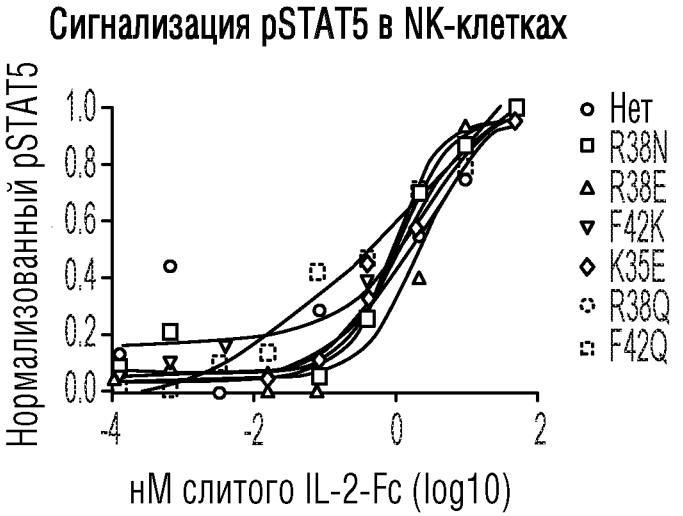
ФИГ.10A



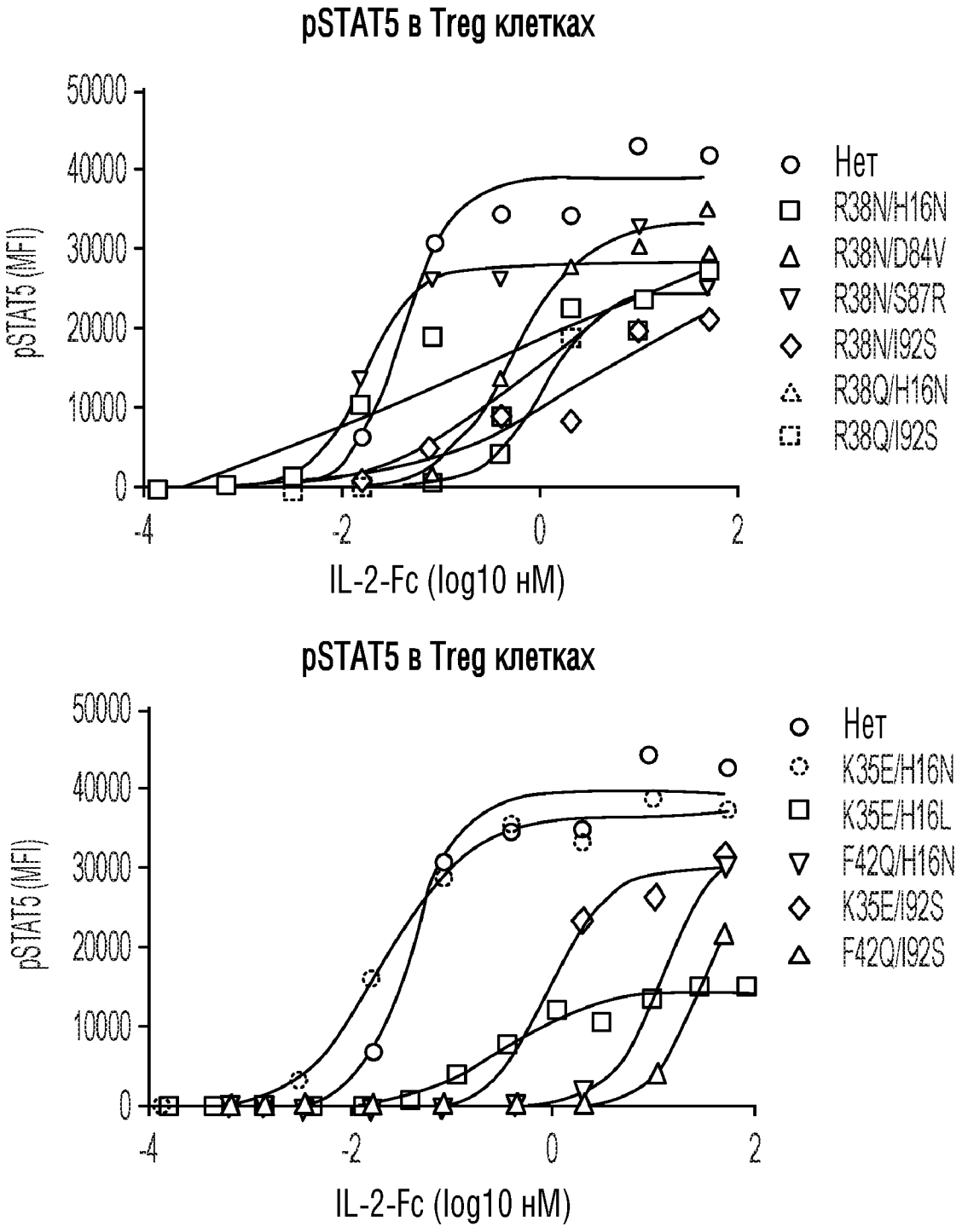
ФИГ.10B



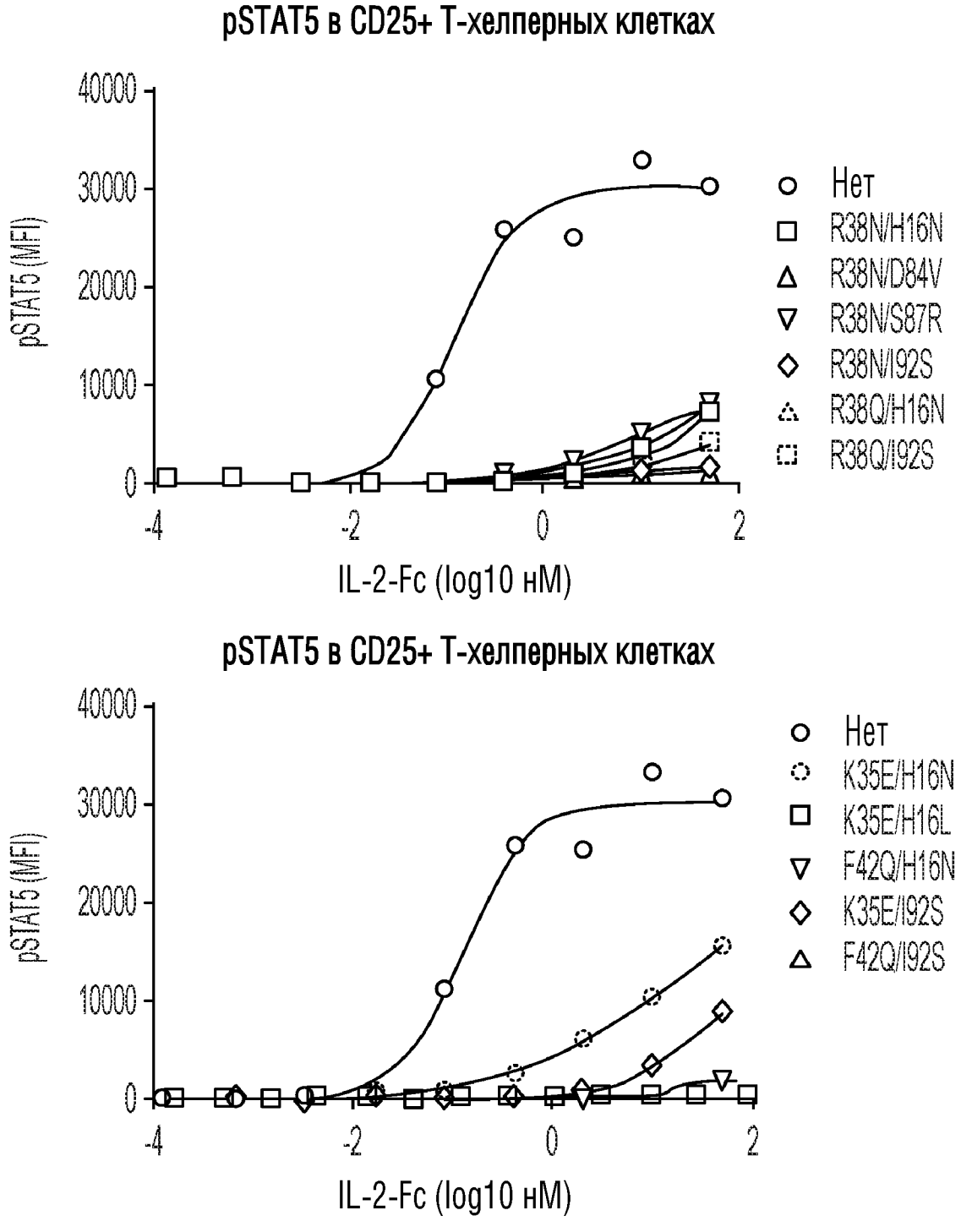
ФИГ.10C



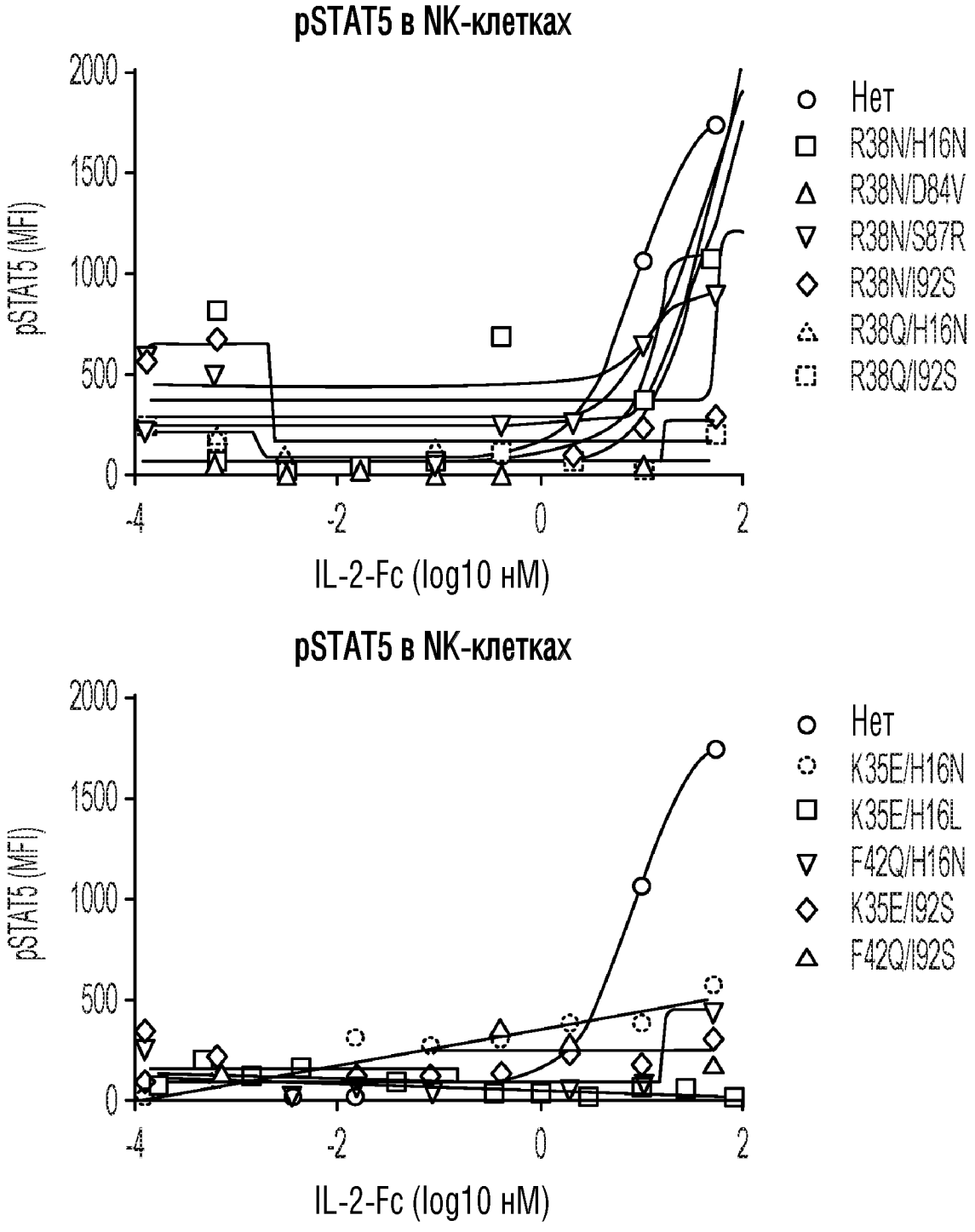
ФИГ.11А


pSTAT5 в Treg клетках
pSTAT5 (MFI)
50000
40000
30000
20000
10000
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
R38N/H16N
R38N/D84V
R38N/S87R
R38N/I92S
R38Q/H16N
R38Q/I92S
pSTAT5 в Treg клетках
pSTAT5 (MFI)
50000
40000
30000
20000
10000
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
K35E/H16N
K35E/H16L
F42Q/H16N
K35E/I92S
F42Q/I92S

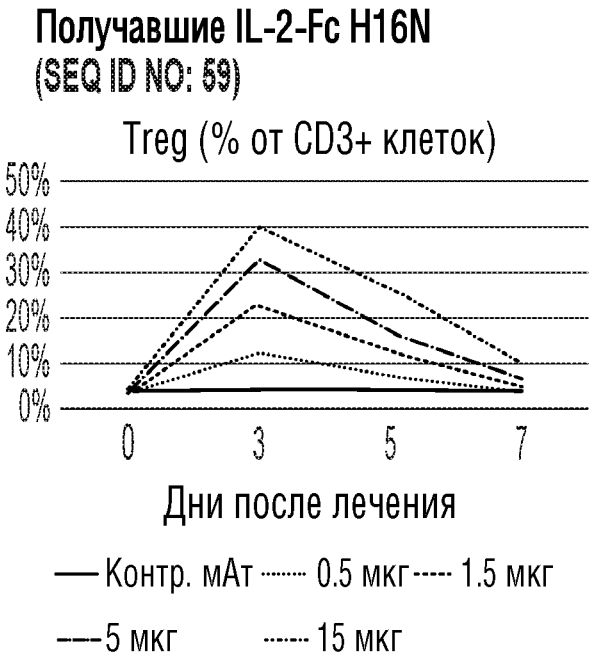
ФИГ.11B


pSTAT5 в CD25+ Т-хелперных клетках
pSTAT5 (MFI)
40000
30000
20000
10000
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
R38N/H16N
R38N/D84V
R38N/S87R
R38N/I92S
R38Q/H16N
R38Q/I92S
pSTAT5 в CD25+ Т-хелперных клетках
pSTAT5 (MFI)
40000
30000
20000
10000
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
K35E/H16N
K35E/H16L
F42Q/H16N
K35E/I92S
F42Q/I92S

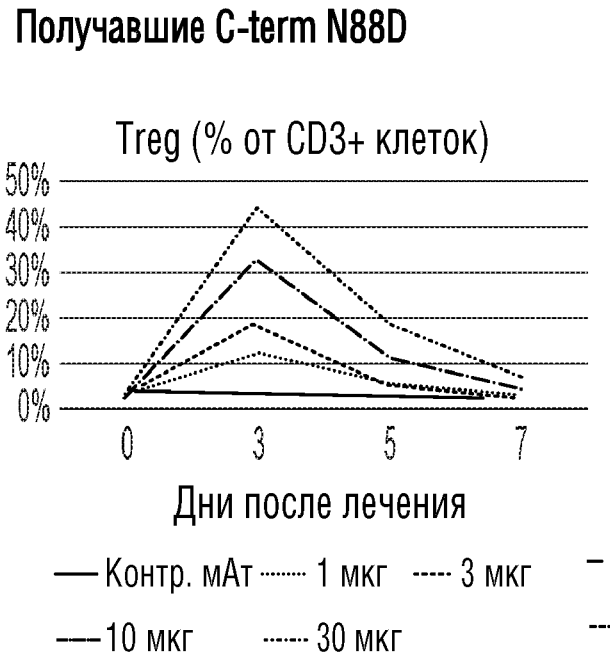
ФИГ.11C


pSTAT5 в NK-клетках
pSTAT5 (MFI)
2000
1500
1000
500
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
R38N/H16N
R38N/D84V
R38N/S87R
R38N/I92S
R38Q/H16N
R38Q/I92S
pSTAT5 в NK-клетках
pSTAT5 (MFI)
2000
1500
1000
500
0
-4
-2
0
2
IL-2-Fc (log10 нМ)
Нет
K35E/H16N
K35E/H16L
F42Q/H16N
K35E/I92S
F42Q/I92S

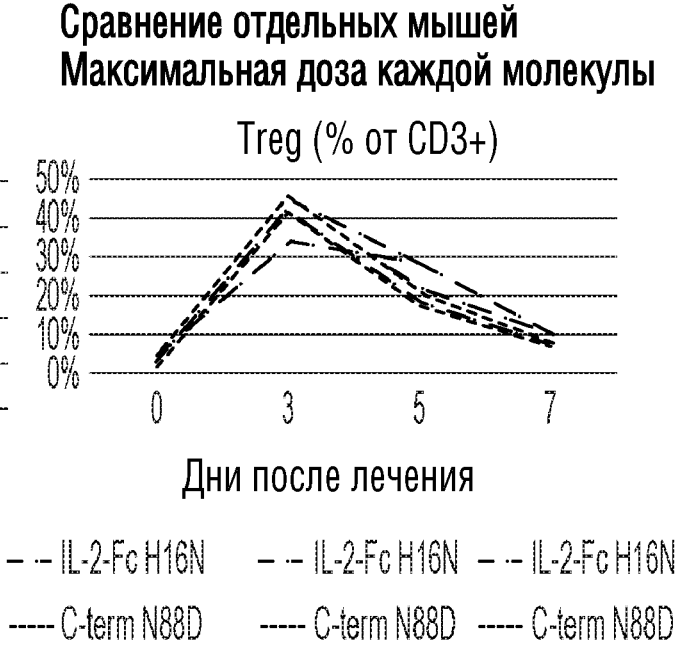
ФИГ.12A



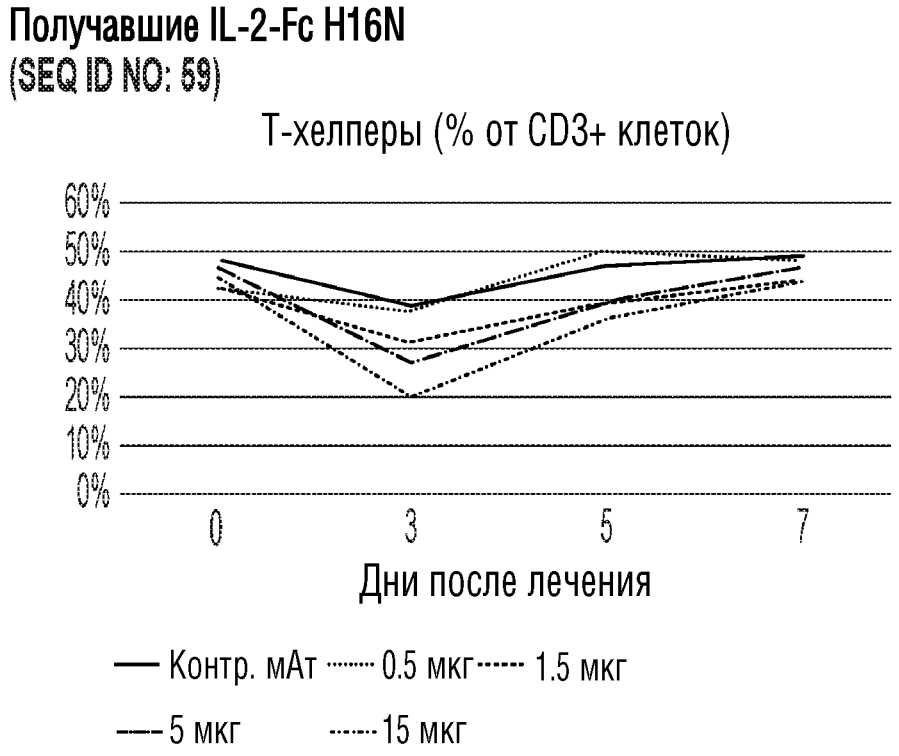
ФИГ.12B



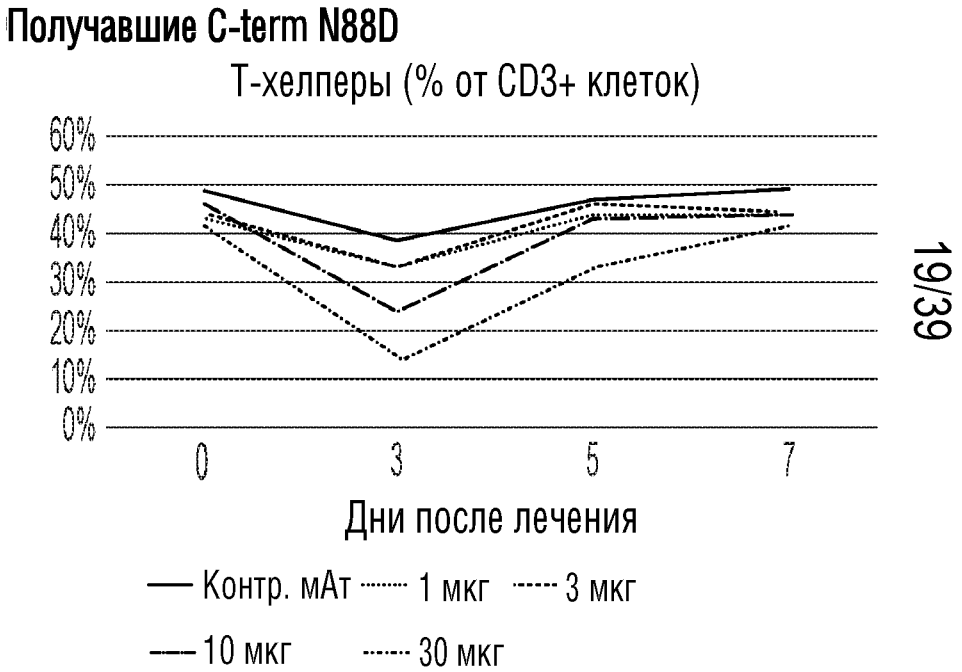
ФИГ.12C



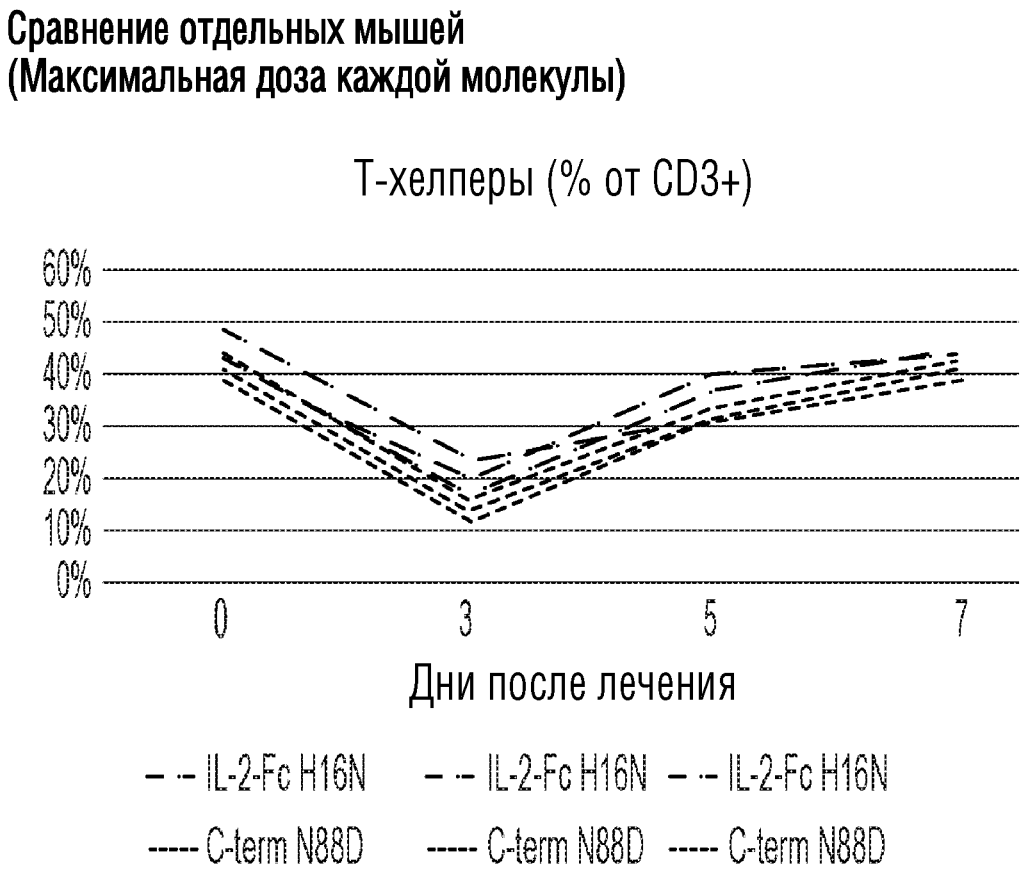
ФИГ.13А



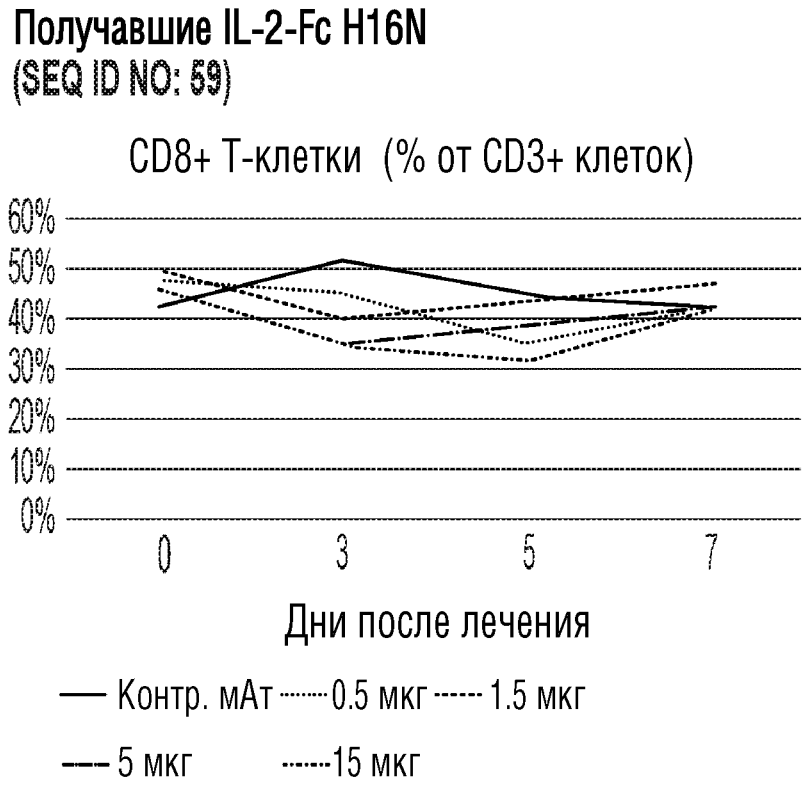
ФИГ.13В



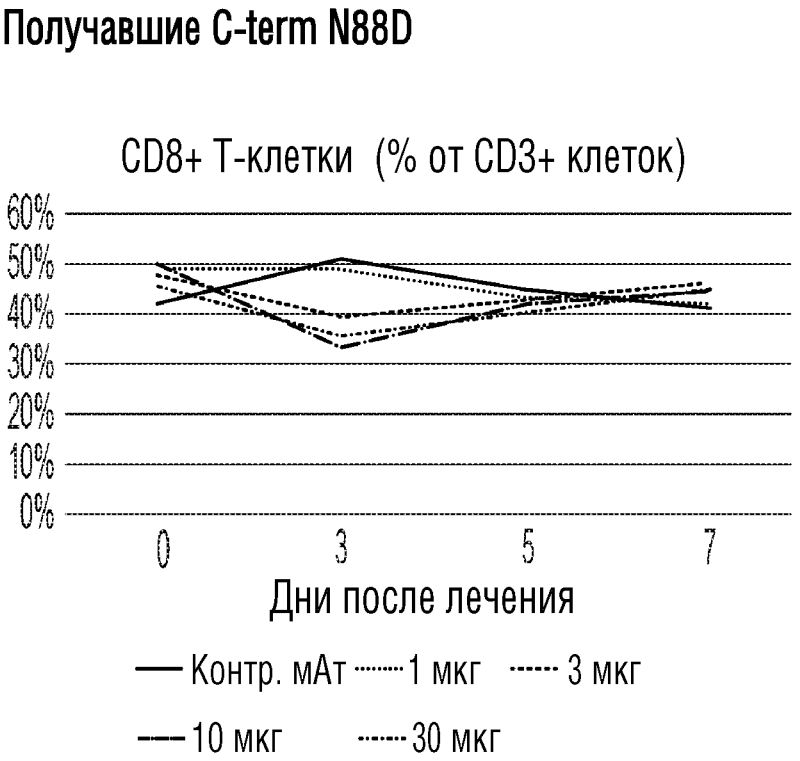
ФИГ.13C


Сравнение отдельных мышей
(Максимальная доза каждой молекулы)
Т-хелперы (% от CD3+)
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
3
5
7
Дни после лечения
– – IL-2-Fc H16N
----- C-term N88D
– – IL-2-Fc H16N
----- C-term N88D
– – IL-2-Fc H16N
----- C-term N88D

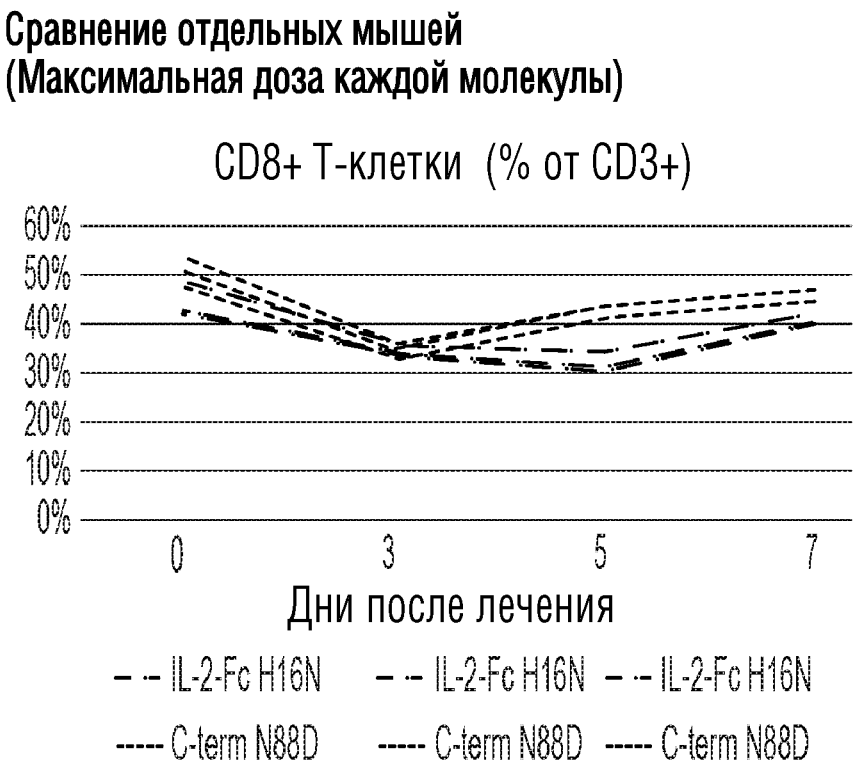
ФИГ.14А



ФИГ.14В

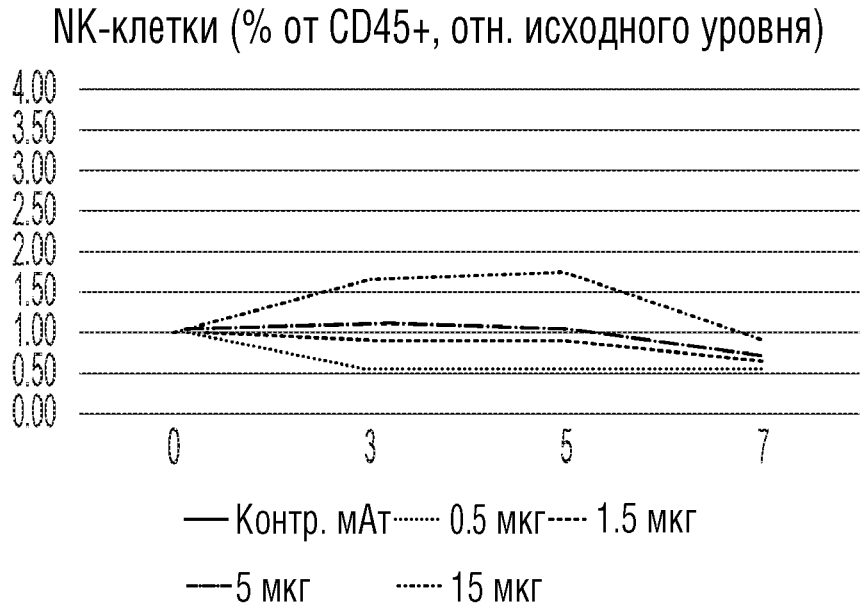


ФИГ.14C


Сравнение отдельных мышей
(Максимальная доза каждой молекулы)
CD8+ Т-клетки (% от CD3+)
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
3
5
7
Дни после лечения
IL-2-Fc H16N
C-term N88D
IL-2-Fc H16N
C-term N88D
IL-2-Fc H16N
C-term N88D

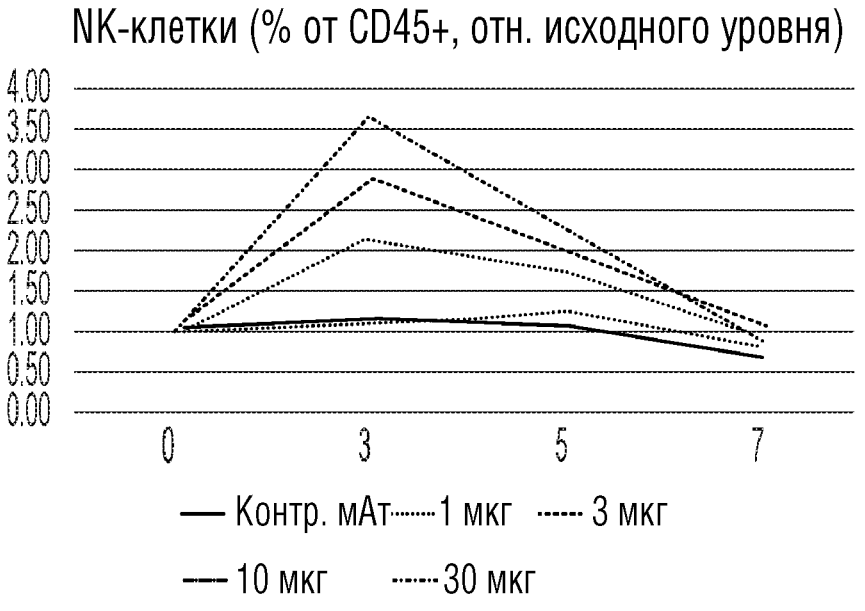
ФИГ.15A

Получавшие IL-2-Fc H16N
(SEQ ID NO: 59)

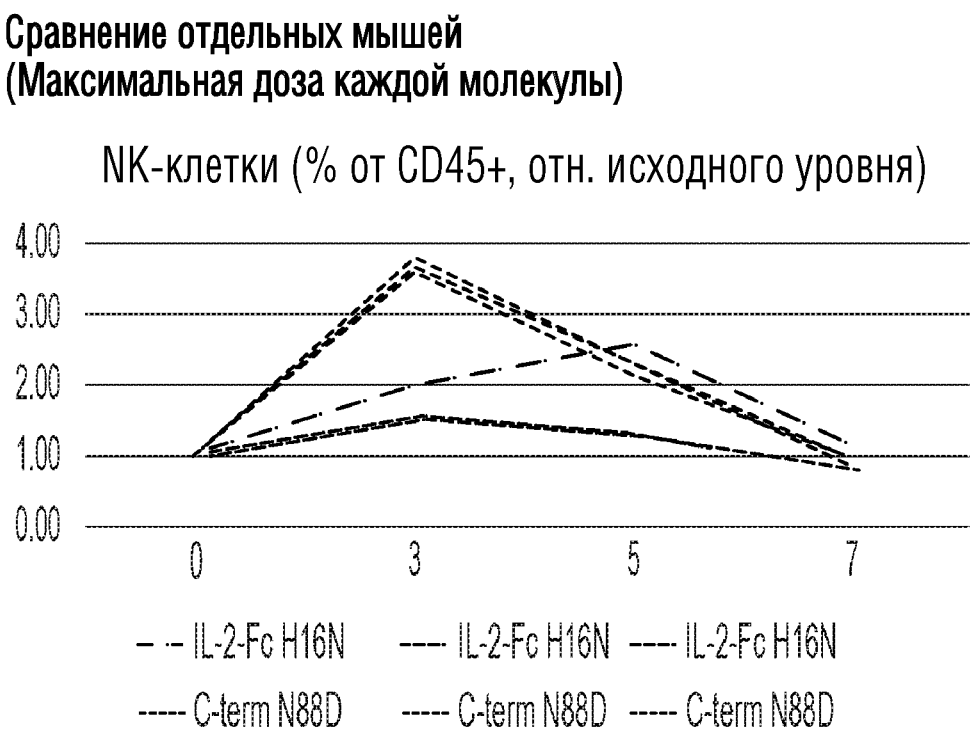


ФИГ.15B

Получавшие C-term N88D

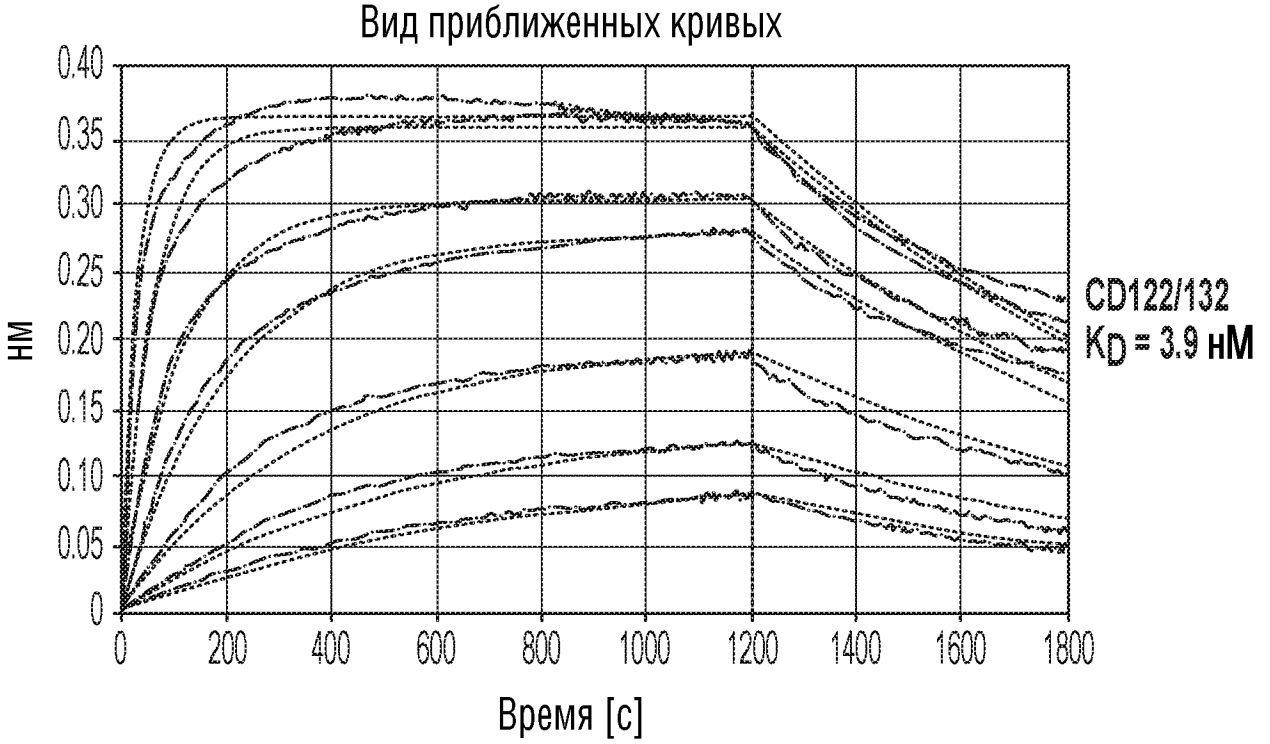


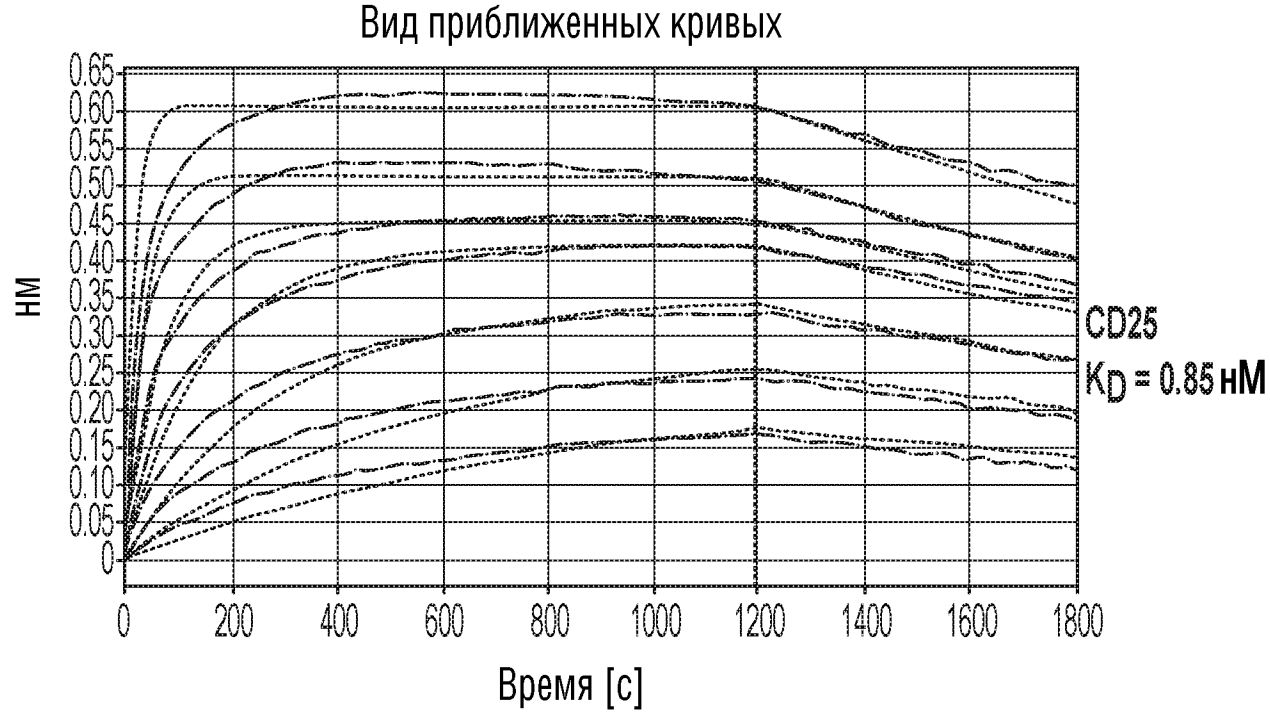
ФИГ.15C


Сравнение отдельных мышей
(Максимальная доза каждой молекулы)
NK-клетки (% от CD45+, отн. исходного уровня)
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
0
3
5
7
– · – IL-2-Fc H16N
---- IL-2-Fc H16N
---- IL-2-Fc H16N
----- C-term N88D
----- C-term N88D
----- C-term N88D

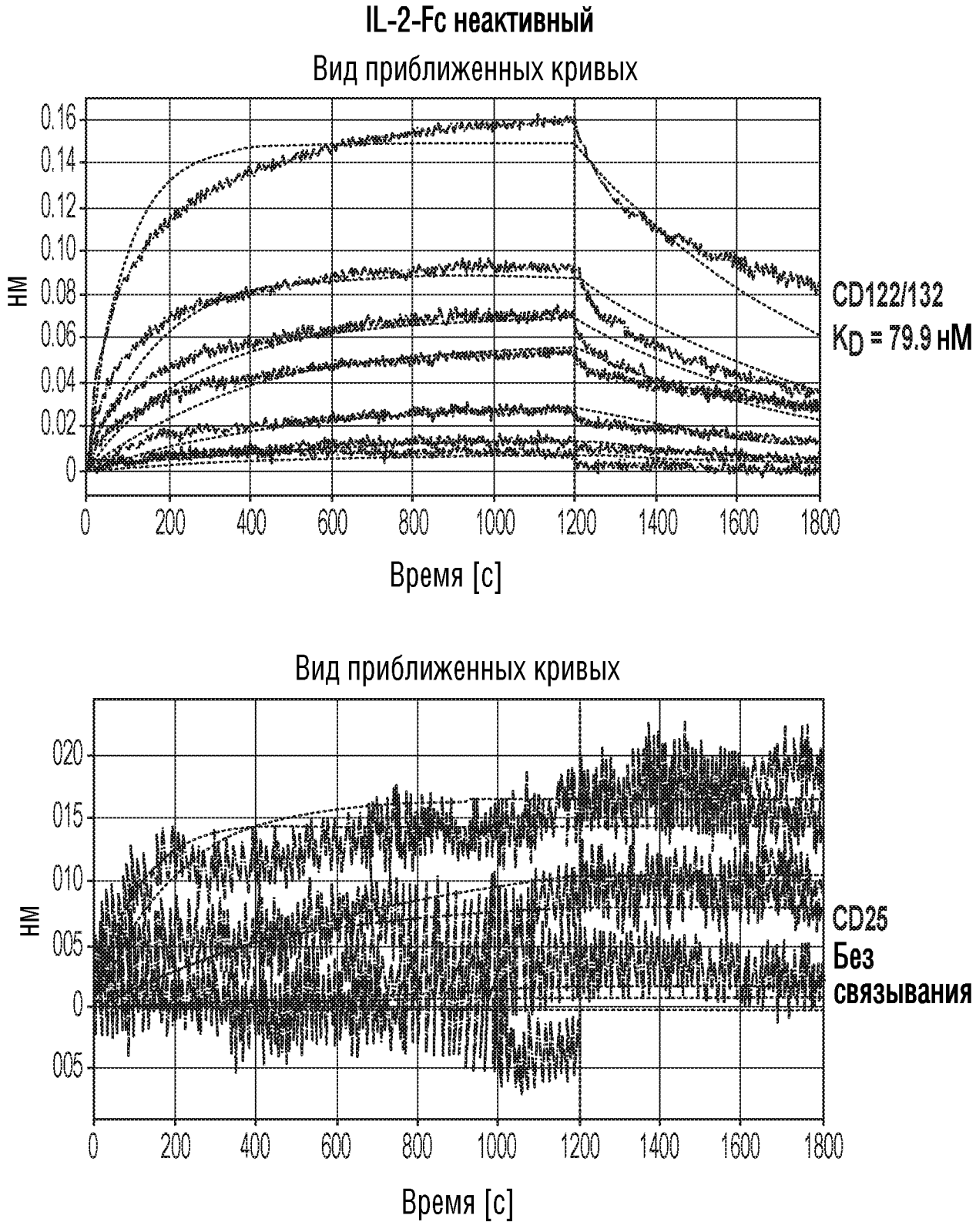
ФИГ.16А

IL-2-Fc дикого типа

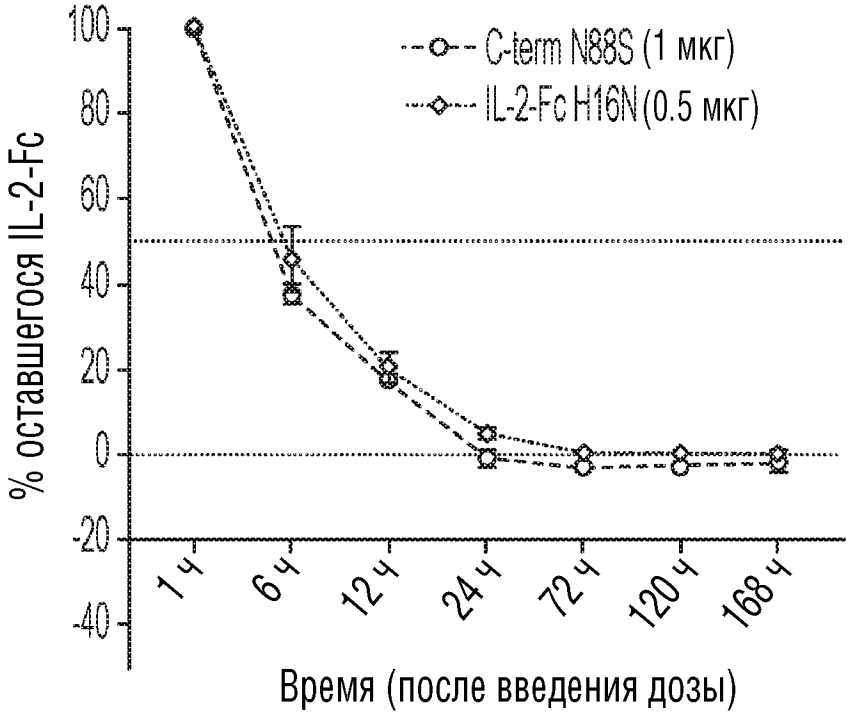




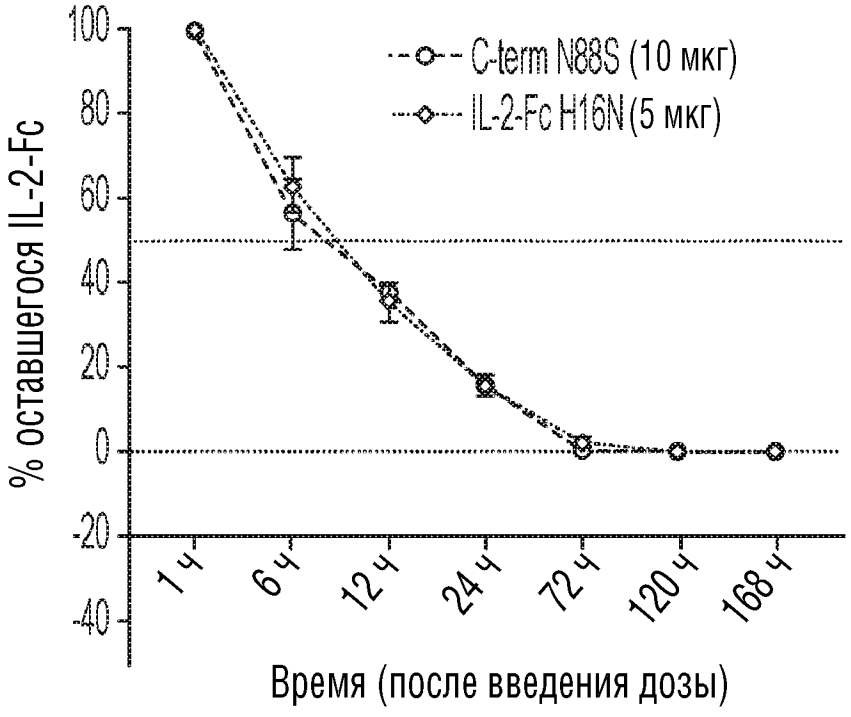
ФИГ.16B


IL-2-Fc неактивный
Вид приближенных кривых
0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0
нм
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
Время [с]
CD122/132
K_D = 79.9 нМ
Вид приближенных кривых
020
015
010
005
0
005
нм
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
Время [с]
CD25
Без
связывания

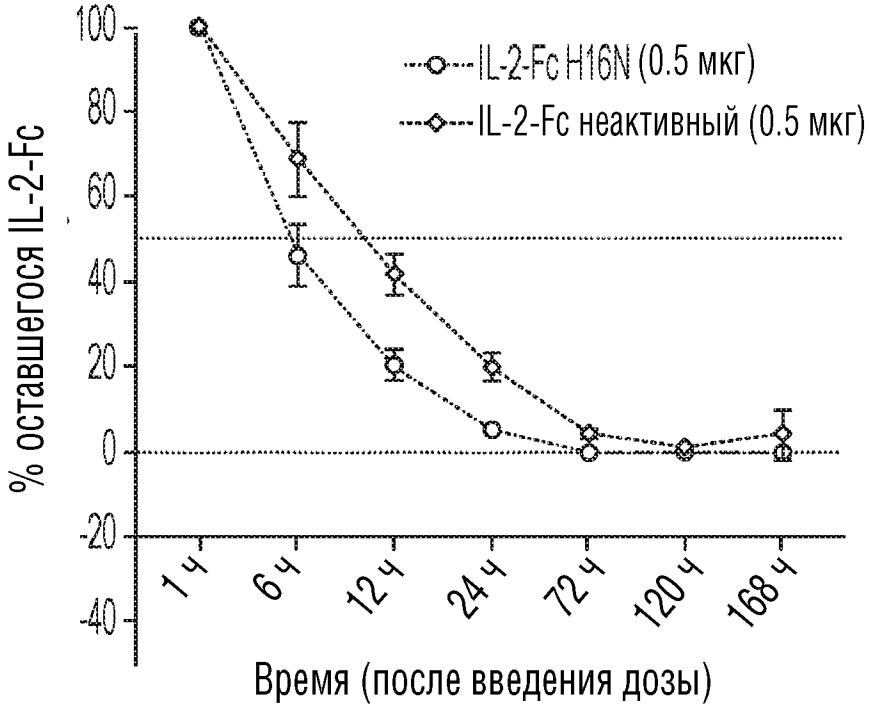
ФИГ.17A



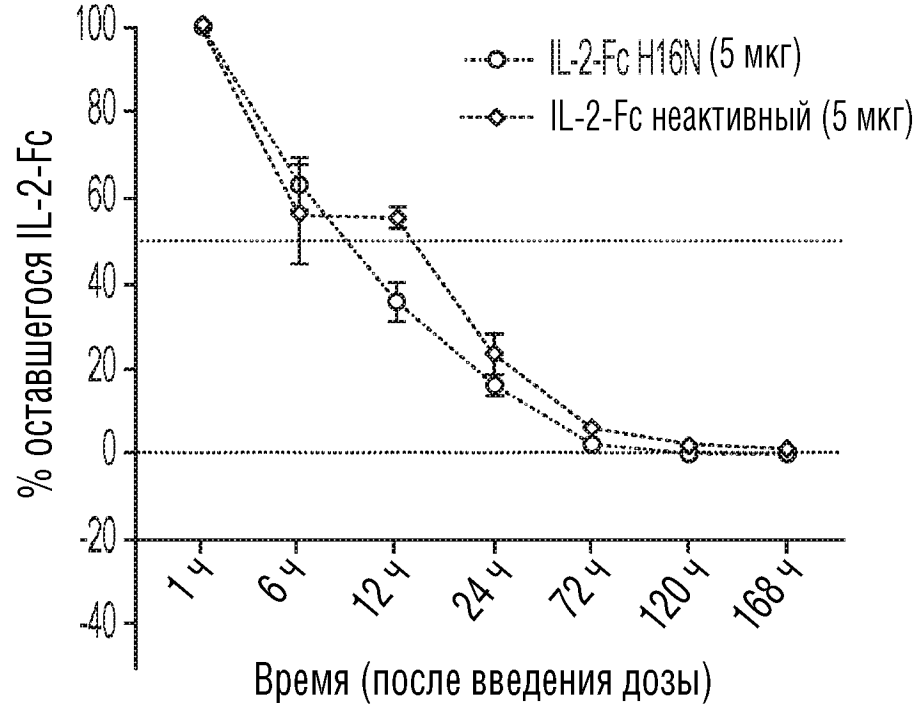
ФИГ.17B



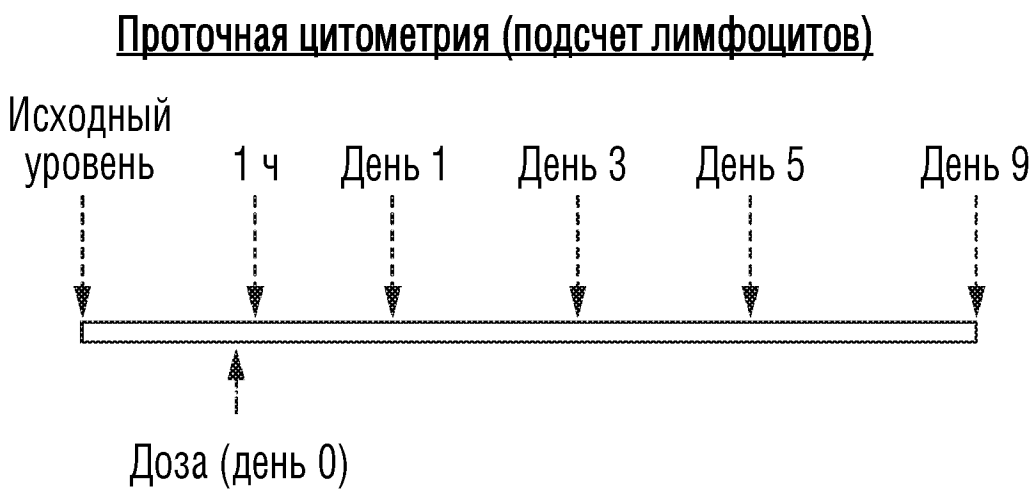
ФИГ.17C



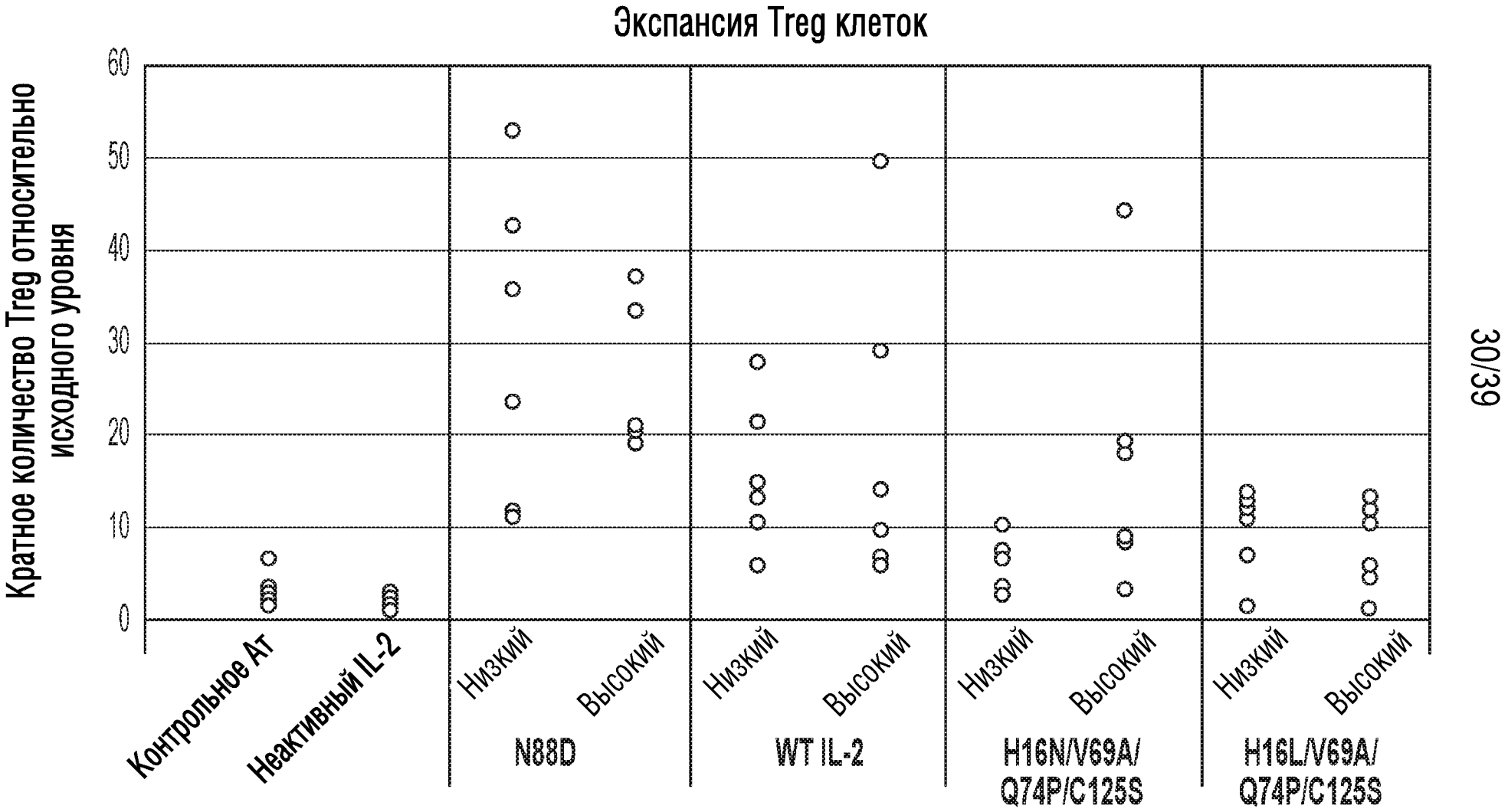
ФИГ.17D



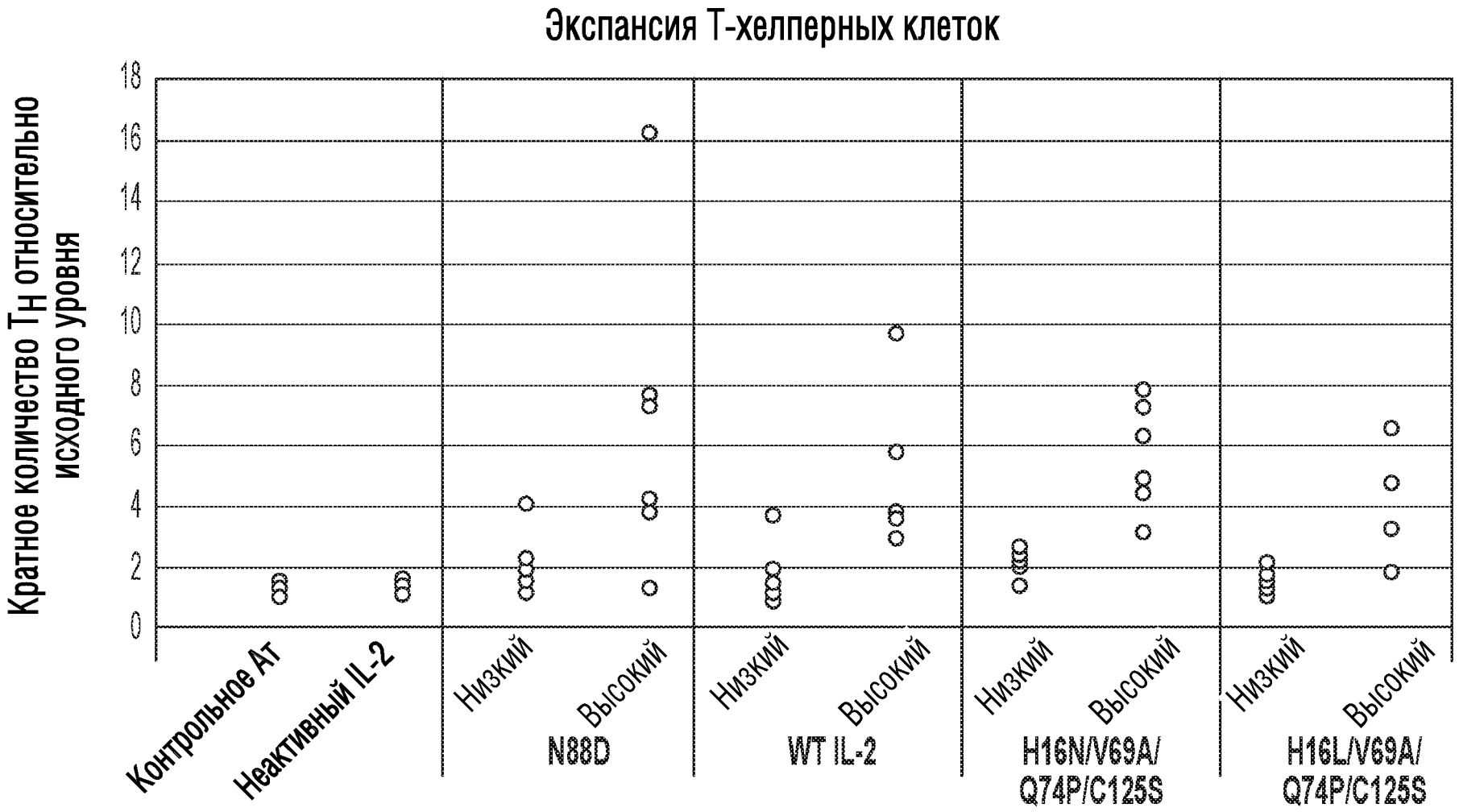
ФИГ.18А


Проточная цитометрия (подсчет лимфоцитов)
Исходный уровень
1 ч
День 1
День 3
День 5
День 9
Доза (день 0)

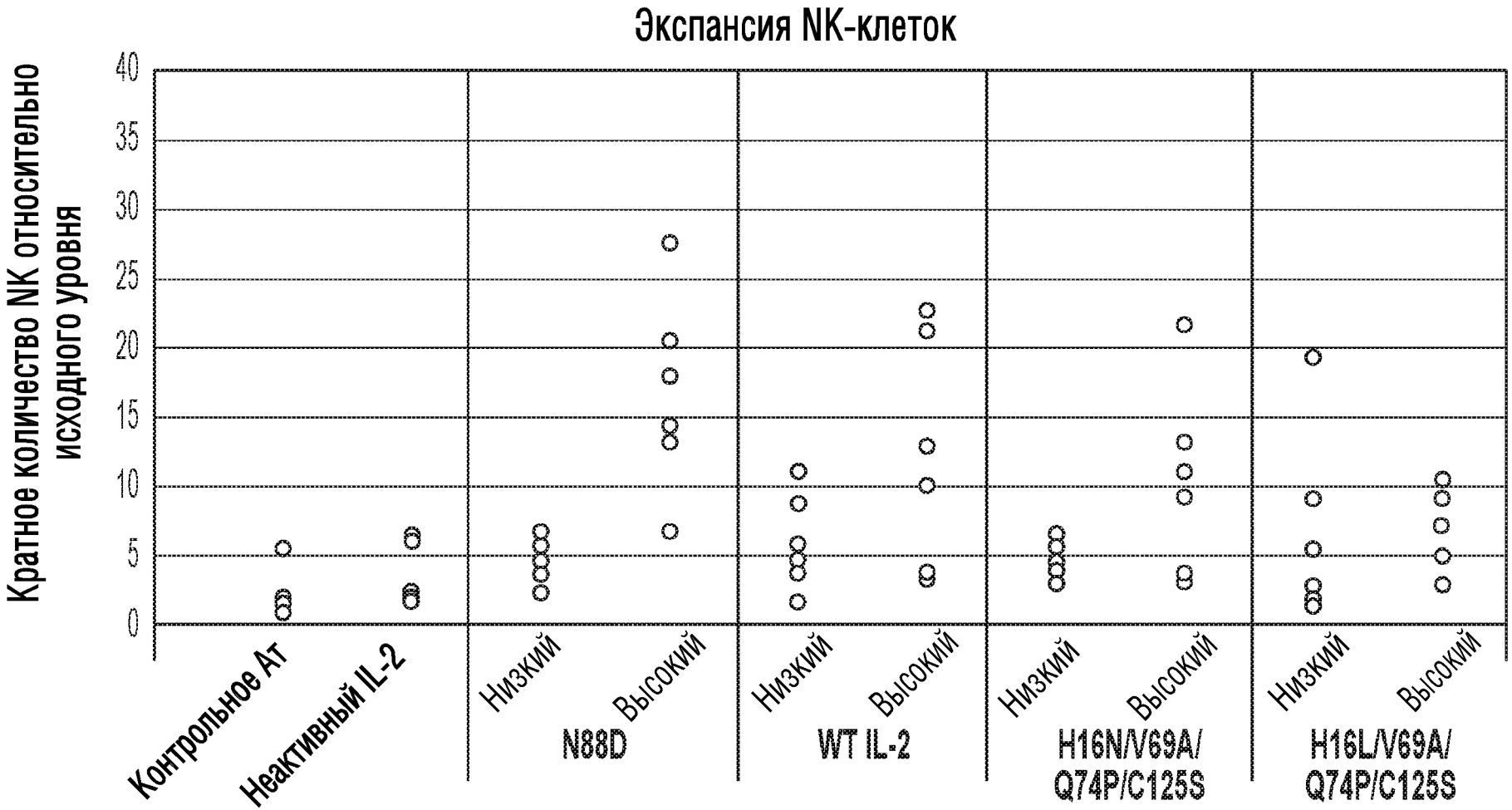
ФИГ.18B


Экспансия Treg клеток
Кратное количество Treg относительно исходного уровня
60
50
40
30
20
10
0
Контрольное Ат
Неактивный IL-2
Низкий
Высокий
N88D
Низкий
Высокий
WT IL-2
Низкий
Высокий
H16N/V69A/ Q74P/C125S
Низкий
Высокий
H16L/V69A/ Q74P/C125S

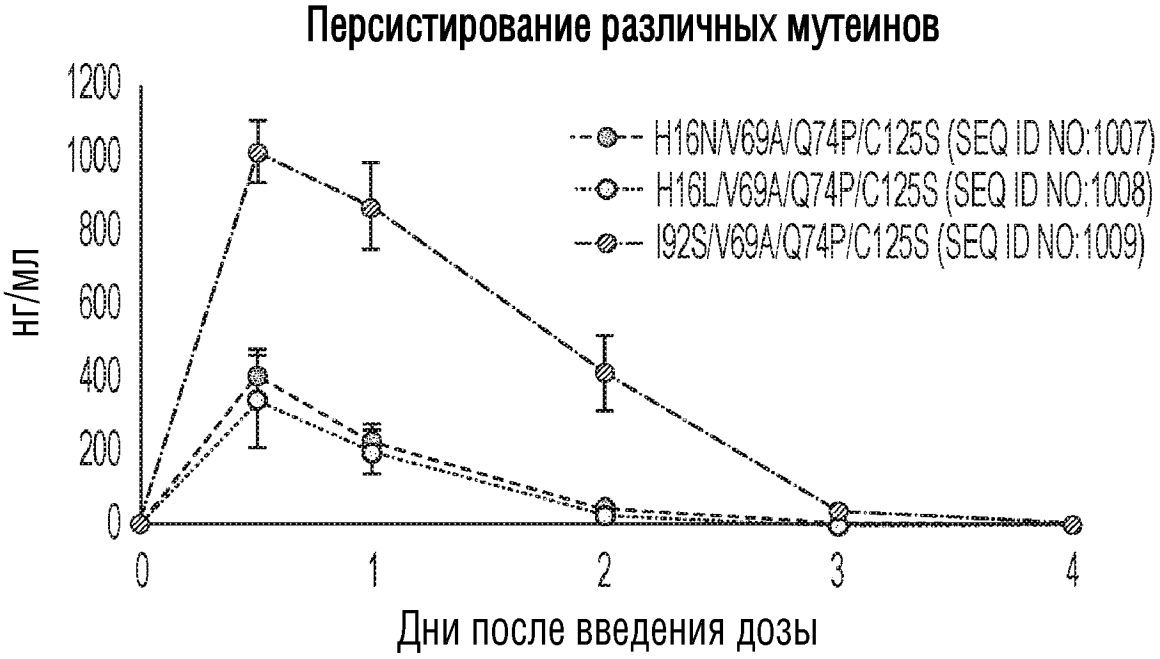
ФИГ.18C


Экспансия Т-хелперных клеток
Кратное количество Тн относительно исходного уровня
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Контрольное Ат
Неактивный IL-2
Низкий
Высокий
N88D
Низкий
Высокий
WT IL-2
Низкий
Высокий
H16N/V69A/ Q74P/C125S
Низкий
Высокий
H16L/V69A/ Q74P/C125S

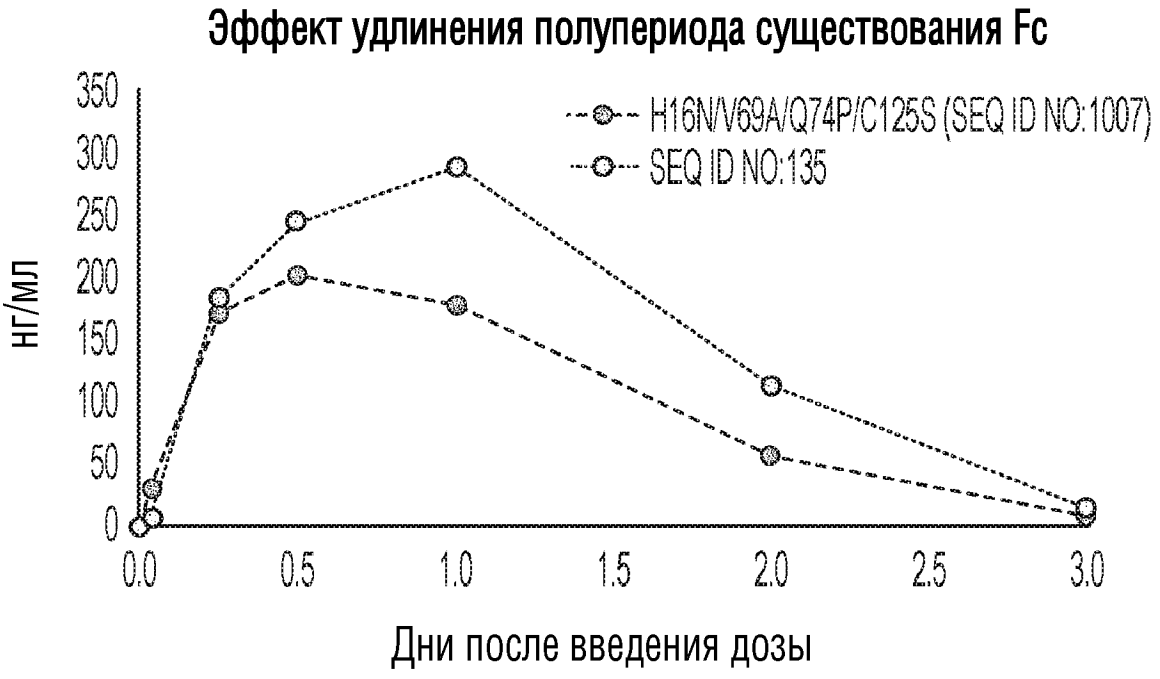
ФИГ.18D


Экспансия NK-клеток
Кратное количество NK относительно исходного уровня
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Контрольное Ат
Неактивный IL-2
Низкий
Высокий
N88D
Низкий
Высокий
WT IL-2
Низкий
Высокий
H16N/V69A/ Q74P/C125S
Низкий
Высокий
H16L/V69A/ Q74P/C125S

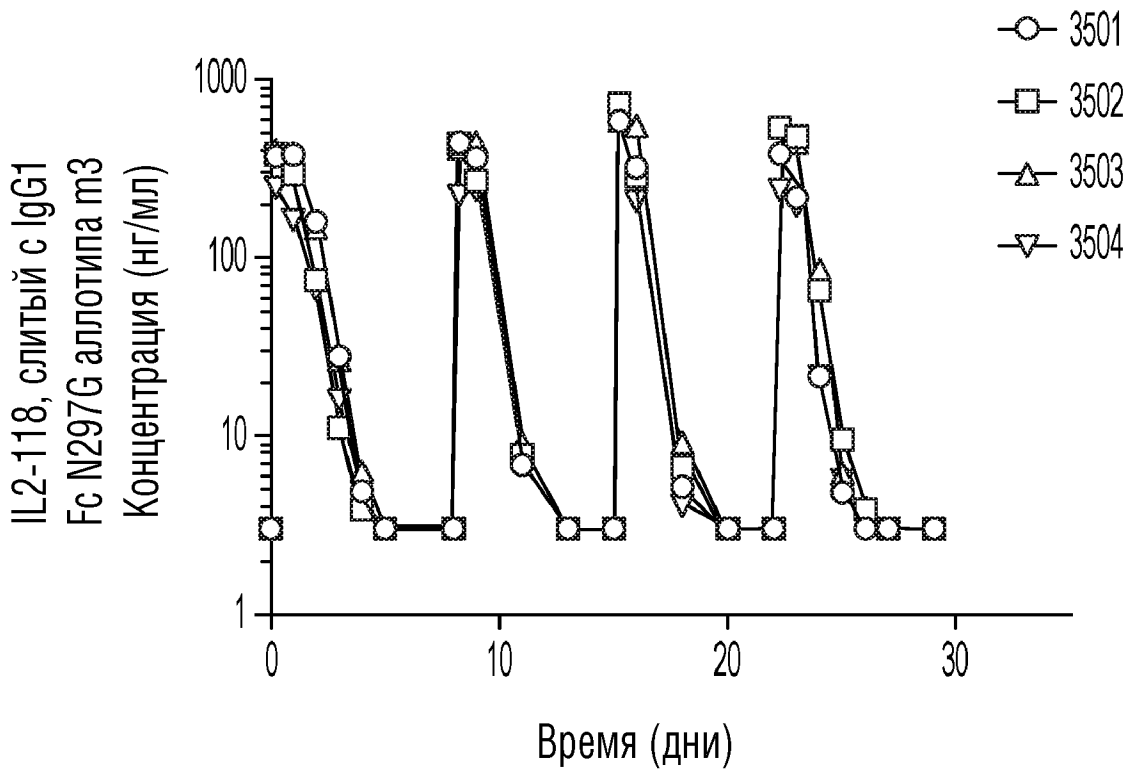
ФИГ.19A



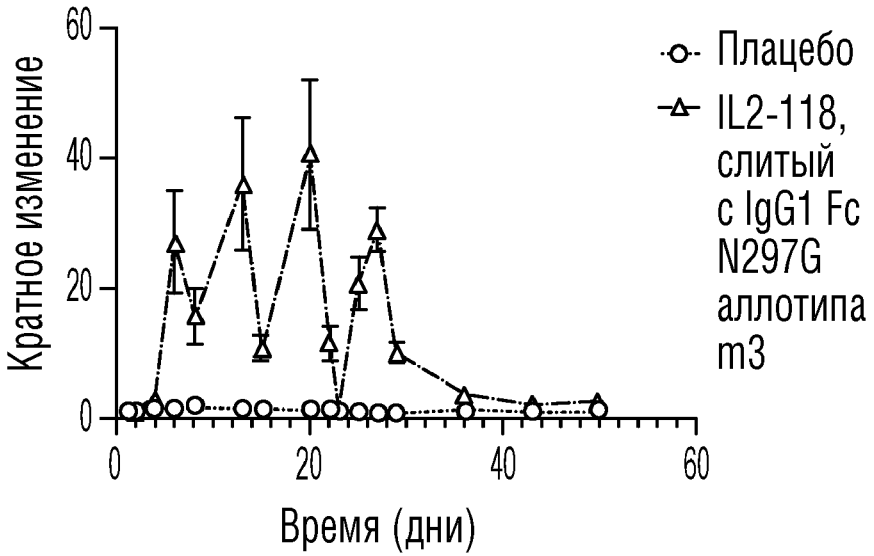
ФИГ.19B



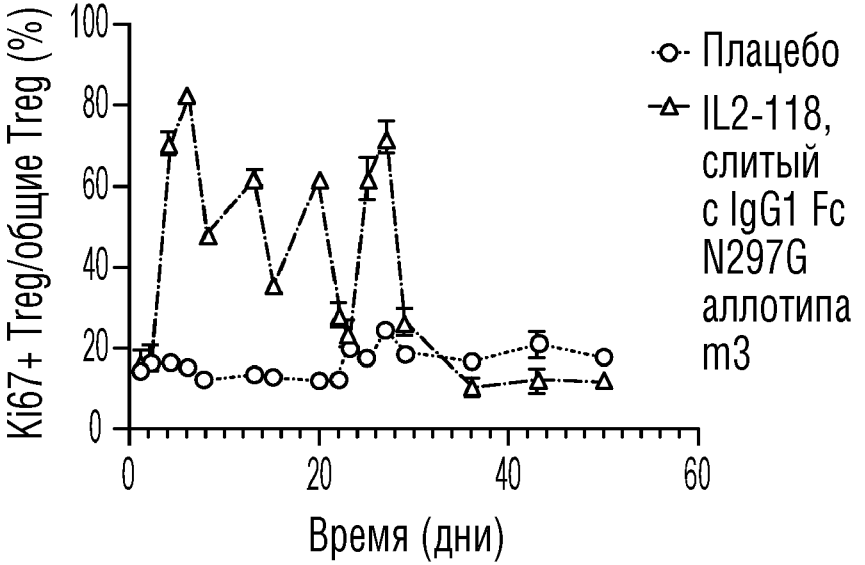
ФИГ.20


IL2-118, слитый с IgG1
Fc N297G аллотипа m3
Концентрация (нг/мл)
1000
100
10
1
0
10
20
30
Время (дни)
3501
3502
3503
3504

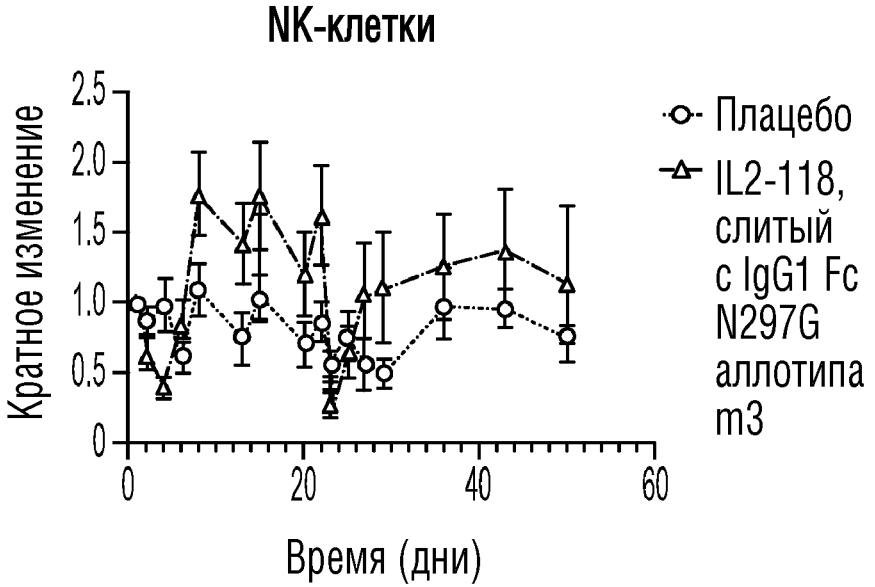
ФИГ.21A



ФИГ.21B



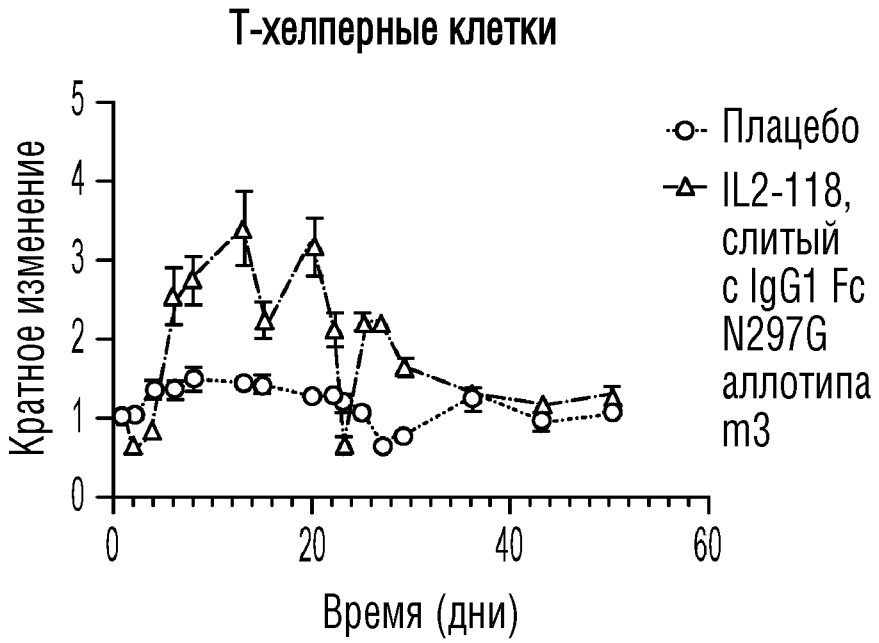
ФИГ.22A



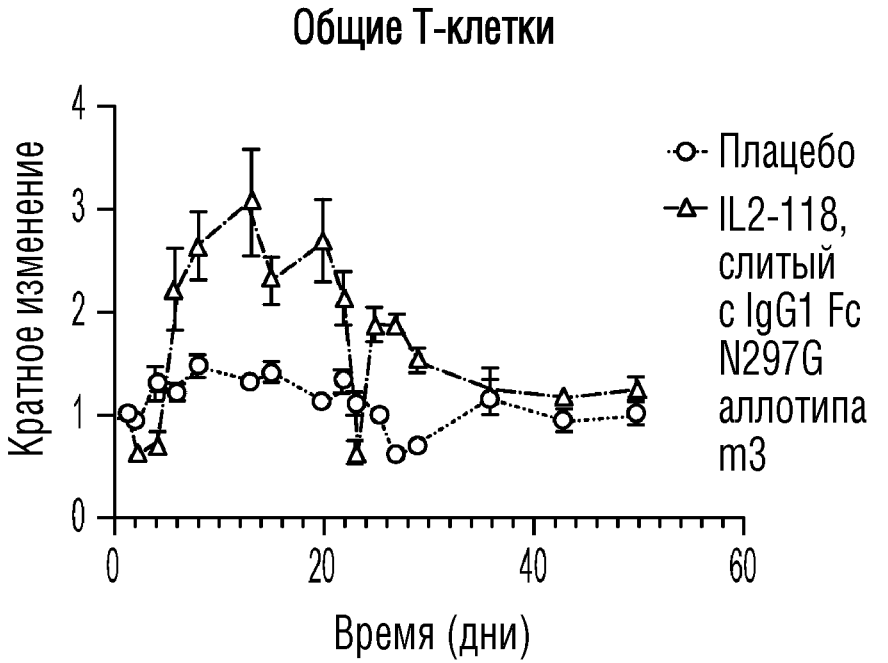
ФИГ.22B



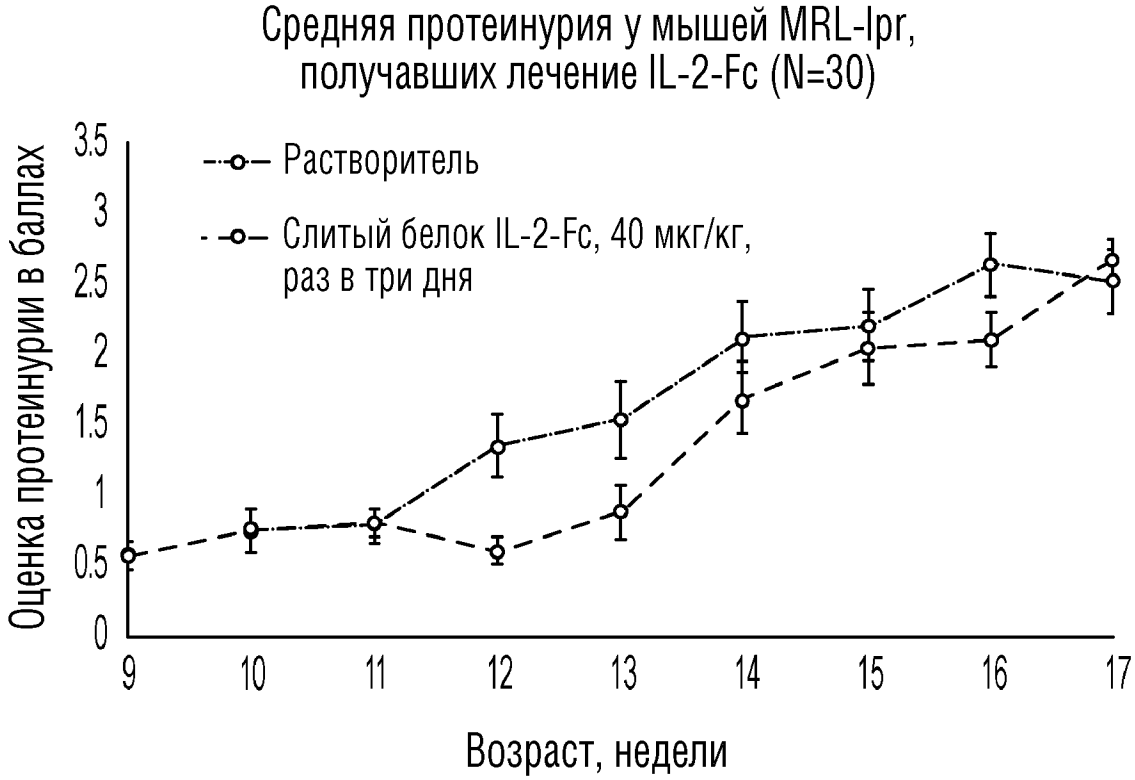
ФИГ.22C



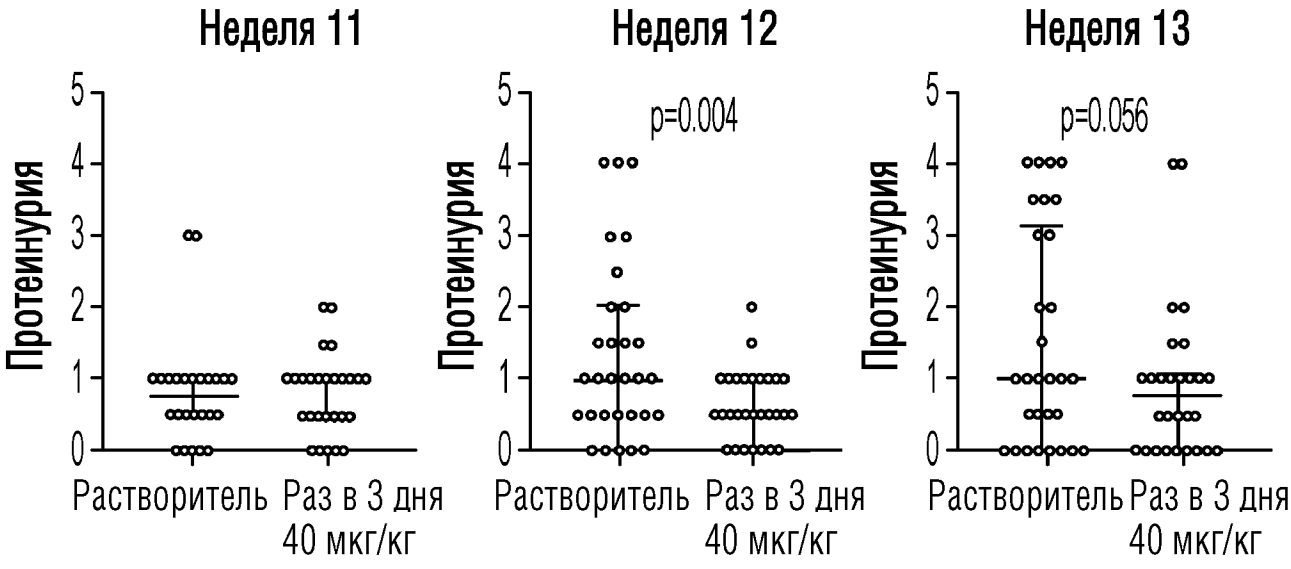
ФИГ.22D



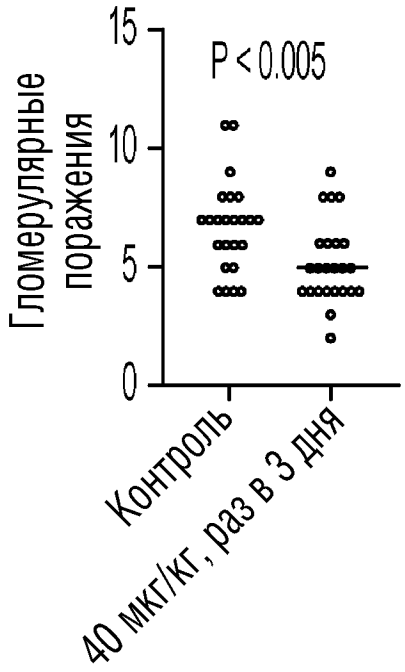
ФИГ.23А



ФИГ.23В



ФИГ.23C


15
10
5
0
P < 0.005
Гломерулярные поражения
Контроль
40 мкг/кг, раз в 3 дня