

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292797 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.02.27

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)  
C07K 19/00 (2006.01)  
A61P 37/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.31

(54) МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ IL-2 И ПРОДУКТЫ ИХ РАСЩЕПЛЕНИЯ

(31) 63/003,824; 63/118,571

(72) Изобретатель:

(32) 2020.04.01; 2020.11.25

Розенфельд Рафаэль, Эскиосак  
Угур, Цю Хуавэй, Джонсон Паркер,  
Дженкинс Курт Аллен, Педерцполи-  
Рибель Магали, Томар Дхираджд  
Сингх, О'Доннелл Ребека Кей (US)

(33) US

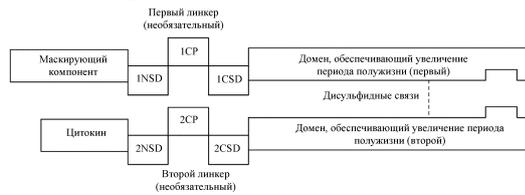
(86) PCT/US2021/025103

(87) WO 2021/202675 2021.10.07

(71) Заявитель:  
КСИЛИО ДИВЕЛОПМЕНТ, ИНК.  
(US)

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

(57) Изобретение относится к маскированным цитокинам IL-2, содержащим цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, маскирующий компонент и протеолитически расщепляемый линкер. Маскирующий компонент маскирует цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент с обеспечением таким образом снижения или предотвращения связывания цитокина IL или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, однако после протеолитического расщепления расщепляемого линкера в целевом сайте цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент становятся активированными, что делает их способными или более способными связываться с их когнатным рецептором.



A1

202292797

202292797

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575746EA/030

### **МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ IL-2 И ПРОДУКТЫ ИХ РАСЩЕПЛЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США под серийным № 63/003824, поданной 1 апреля 2020 года, и №63/118571, поданной 25 ноября 2020 года; каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### **ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ВИДЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА В ФОРМАТЕ ASCII**

Содержание следующего представления в виде текстового файла в формате ASCII включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: 737762002740SEQLIST.TXT, дата записи: 26 марта 2021 года, размер: 650 Кб).

### *ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ*

Настоящее изобретение относится к маскированным цитокинам IL-2 и способам, связанным с их применением и изготовлением. Настоящее изобретение также относится к продуктам расщепления указанных маскированных цитокинов IL-2 и способам, связанным с их применением.

### *ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ*

Рак представляет собой вторую ведущую причину смерти в Соединенных Штатах Америки, на него приходится больше смертей, чем на следующие пять ведущих причин: хроническое респираторное заболевание, инсульт, несчастные случаи, болезнь Альцгеймера и диабет. Несмотря на то, что удалось достигнуть значительных успехов, особенно в случае видов направленной терапии, в данной области техники сохраняется большой объем работы, которую еще предстоит выполнить. В иммунотерапии и в отрасли данной области, иммуноонкологии, создаются эффективные и перспективные терапевтические возможности для лечения злокачественных новообразований. В частности, в настоящее время признано, что одной из характерных особенностей рака является уклонение от распознавания иммунной системой, и ценой значительных усилий были идентифицированы мишени и разработаны виды терапии, направленные на данные мишени, обеспечивающие возобновление активности иммунной системы для распознавания и лечения рака.

Цитокиновая терапия представляет собой эффективную стратегию стимуляции иммунной системы для индуцирования противоопухолевой цитотоксичности. В частности, алдеслейкин, рекомбинантная форма интерлейкина-2 (IL-2), был одобрен FDA для лечения метастатической почечноклеточной карциномы и меланомы. К сожалению, цитокины, которые вводятся пациентам, обычно характеризуются весьма коротким периодом полужизни, таким образом требуя частого введения доз. Например, в инструкции по применению алдеслейкина, представленного на рынке под торговым названием Proleukin,

указано, что лекарственное средство демонстрировало период полужизни, составляющий 85 минут, у пациентов, которые получали 5-минутную внутривенную (IV) инфузию. Кроме того, введение высоких доз цитокина может обуславливать нежелательные исходы для здоровья, такие как транссудация, вследствие системной активации иммунной системы. Данные наблюдения иллюстрируют потребность в разработке терапевтических средств на основе цитокина IL-2, которые будут эффективно нацеливаться на опухоли, без побочных эффектов, ассоциированных с активацией иммунной системы. В данном документе предусмотрены маскированные цитокины IL-2, продукты расщепления указанных маскированных цитокинов IL-2 и композиции на их основе, а также способы их применения для удовлетворения данной потребности.

### *СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ*

Раскрытое изобретение относится к цитокинам IL-2 или их функциональным фрагментам, которые сконструированы таким образом, что они являются маскированными с помощью маскирующего компонента в одном или более рецептор-связывающих сайтах цитокина IL-2 или его функционального фрагмента. Цитокины IL-2 сконструированы таким образом, что они поддаются активации протеазой в целевом сайте, например, в микроокружении опухоли, что обеспечивается включением протеолитически расщепляемого линкера. В конструкции маскированного цитокина маскирующий компонент снижает или предотвращает связывание цитокина IL-2 или его функционального фрагмента с его когнатным рецептором. После протеолитического расщепления расщепляемого линкера в целевом сайте цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент становятся активированными, что делает их способными или более способными связываться с их когнатным рецептором.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-2, содержащий гетеродимер белка, содержащий:

первую полипептидную цепь, содержащую маскирующий компонент, соединенный с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством первого линкера, и

вторую полипептидную цепь, содержащую цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, соединенные со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством второго линкера,

где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и

где один из первого линкера или второго линкера представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, содержащий протеолитически расщепляемый пептид.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен или его фрагмент, и второй Fc-домен содержит Fc-домен или его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-домен содержит СН3-домен или

его фрагмент, и второй Fc-домен содержит CH3-домен или его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и/или второго Fc-доменов предусматривает наличие одной или более модификаций, которые способствуют нековалентной ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций Y349C; T366S; L38A и Y407V, которые обеспечивают образование «впадины» в первом домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций S354C и T366W, обеспечивающих образование «выступа» во втором домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену N297A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену I253A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент модифицированы по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификации R38A, F42A, Y45A и E62A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификацию C125A по сравнению с

последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификации R38A, F42A, Y45A, E62A и C125A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант.

В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления, где IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер.

В некоторых вариантах осуществления первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер.

В некоторых вариантах осуществления длина протеолитически расщепляемого линкера составляет 10-25 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 и 28.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит последовательность под SEQ ID NO: 118.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит последовательность под SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид, фланкированный с обеих сторон спейсерным доменом.

В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы

аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21 и 22.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 119, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления длина SD2 составляет 3-6 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 115.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 117.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 112.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

последовательности под SEQ ID NO: 114.

В некоторых вариантах осуществления длина протеолитически нерасщепляемого линкера составляет 3-18 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления длина протеолитически нерасщепляемого линкера составляет 3-8 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления, где протеолитически нерасщепляемый линкер характеризуется высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 125.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 126.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 127.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 39 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 40 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 38 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 128.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 38 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 129.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 38 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 130.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 125 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит

первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 126 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 127 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 51.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-2, содержащий маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, за счет чего обеспечивается снижение или предотвращение связывания цитокина IL или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между фрагментом IL-2 или его функциональным фрагментом и маскирующим компонентом присутствует протеолитически расщепляемый пептид.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент соединены в одну полипептидную цепь.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит полипептидную цепь, характеризующуюся формулой 1:

N<sup>o</sup> **HL-L2-C-L1-MM C'**

(1),

где HL представляет собой домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит полипептидную цепь, характеризующуюся формулой 2:

N<sup>o</sup> **HL-L2-MM-L1-C C'**

(2),

где HL представляет собой домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант.

В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутации в аминокислотных положениях C122 и C168 по сравнению с IL-2 $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутации C122S и C168S по сравнению с IL-2 $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение

периода полужизни (HL), содержит первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, каждый из которых представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и/или второго Fc-доменов предусматривает наличие одной или более модификаций, которые способствуют нековалентной ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций Y349C; T366S; L38A и Y407V, которые обеспечивают образование «впадины» в первом домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций S354C и T366W, обеспечивающих образование «выступа» во втором домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену N297A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену I253A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит последовательность под SEQ ID NO: 118.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит последовательность под SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный

домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 119, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления длина SD2 составляет 3-6 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 115.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 112.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности под SEQ ID NO: 114.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления, способный связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, получаемые посредством протеолитического расщепления расщепляемого пептида в маскированном цитокине IL-2, как определено в любом из утверждений или вариантов осуществления, описанных в данном документе.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-2, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит полипептид, характеризующийся формулой 3:

PCP-SD-C

(3),

где PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида; SD представляет собой спейсерный домен, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент модифицированы по сравнению с последовательностью зрелого полипептида IL-

2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификации R38A, F42A, Y45A и E62A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификацию C125A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат R38A, F42A, Y45A, E62A и C125A.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления спейсерный домен характеризуется высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления спейсерный домен содержит только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления спейсерный домен содержит аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 29, 30 и 31.

В некоторых вариантах осуществления часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 и 28.

В некоторых вариантах осуществления часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 118.

В некоторых вариантах осуществления часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-2, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления предусматривает гетеродимер белка, содержащий

первую полипептидную цепь, содержащую полипептид, характеризующийся формулой 4:

HL1-SD-PCP

(4),

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; SD представляет собой спейсерный домен, и PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида, и

вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, характеризующийся формулой 5:

HL2-L2-C

(5),

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; L2 представляет собой линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, и

где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент модифицированы по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификации R38A, F42A, Y45A и E62A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификацию C125A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат R38A, F42A, Y45A, E62A и C125A.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен или его фрагмент, и второй Fc-домен содержит Fc-домен или его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-домен содержит CH3-домен или его фрагмент, и второй Fc-домен содержит CH3-домен или его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и/или второго Fc-доменов предусматривает наличие одной или более модификаций, которые способствуют нековалентной ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену N297A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или

его фрагмент, и каждый содержит аминокислотные замены N297A и I253A, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления второй линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления спейсерный домен характеризуется высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления спейсерный домен содержит только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления спейсерный домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36 и 37.

В некоторых вариантах осуществления часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 и 28.

В некоторых вариантах осуществления часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 118.

В некоторых вариантах осуществления часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 136, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 135.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 139, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 138.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 141, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 140.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую

полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 143, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 142.

В данном документе предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая любой из маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе.

В данном документе предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая одну из цепей любого из маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе.

В данном документе предусмотрен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе.

В данном документе предусмотрен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую маскированный цитокин IL-2, описанный в данном документе.

В данном документе предусмотрен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую одну из цепей маскированного цитокина IL-2, описанного в данном документе.

В данном документе предусмотрена клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе.

В одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку НЕК. В другом варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку СНО.

В данном документе предусмотрена композиция, содержащая любой из маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе.

В данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая любой из маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

В данном документе предусмотрен набор, содержащий любой из маскированных цитокинов IL-2, или композиции, или фармацевтические композиции, описанные в данном документе.

В данном документе предусмотрен способ получения любого из маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе, включающий культивирование клетки-хозяина, описанной в данном документе, в условиях, обеспечивающих получение маскированного цитокина IL-2.

В данном документе предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая любой из продуктов расщепления, описанных в данном документе.

В данном документе предусмотрена композиция, содержащая любой из продуктов расщепления, описанных в данном документе.

В данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая любой из продуктов расщепления, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-2, описанный в данном документе, для применения в медицине.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления, описанный в данном

документе, для применения в медицине.

В данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-2, описанного в данном документе.

В данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе.

В данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-2, описанного в данном документе, где маскированный цитокин протеолитически расщепляется *in vivo* с получением продукта расщепления, описанного в данном документе.

В данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает стадию получения продукта расщепления *in vivo*, который способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления описан в данном документе.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-2, описанный в данном документе, для применения в лечении или предупреждении рака.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-2, описанный в данном документе, для применения в способе лечения или предупреждения рака, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-2, где маскированный цитокин протеолитически расщепляется *in vivo* с получением продукта расщепления, описанного в данном документе.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления, описанный в данном документе, для применения в лечении или предупреждении рака.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления, описанный в данном документе, для применения в лечении или предупреждении рака, при этом способ включает стадию введения маскированного цитокина, описанного в данном документе, пациенту, с обеспечением таким образом получения продукта расщепления посредством протеолитического расщепления маскированного цитокина *in vivo*.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления, описанный в данном документе, для применения в способе лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает стадию получения продукта расщепления посредством протеолитического расщепления *in vivo* из маскированного цитокина, описанного в данном документе, который был введен субъекту.

#### *КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ*

На **ФИГ. 1** показана структура иллюстративных вариантов осуществления

маскированного цитокина, которая содержит маскирующий компонент, цитокин или его функциональный фрагмент («цитокин»), домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и первый линкер, который предусматривает первый расщепляемый пептид («1CP»), первый N-концевой спейсерный домен («1NSD») и первый С-концевой спейсерный домен («1CSD»). Данные иллюстративные варианты осуществления также содержат второй линкер, который предусматривает второй расщепляемый пептид («2CP»), второй N-концевой спейсерный домен («2NSD») и второй С-концевой спейсерный домен («2CSD»). Как показано стрелками, хотя для иллюстративных вариантов осуществления показано, что маскирующий компонент соединен с первым линкером, и цитокин или его функциональный фрагмент соединены с первым линкером и вторым линкером, маскирующий компонент и цитокин или его функциональный фрагмент можно менять местами таким образом, что цитокин или его функциональный фрагмент соединяется с первым линкером, и маскирующий компонент соединяется с первым линкером и вторым линкером. На **ФИГ. 1** показана структура иллюстративного варианта осуществления маскированного цитокина в виде мономера.

На **ФИГ. 2** показана структура иллюстративного варианта осуществления маскированного цитокина, которая содержит маскирующий компонент, цитокин или его функциональный фрагмент («цитокин»), первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни. Иллюстративный вариант осуществления, показанный на **ФИГ. 2**, также содержит первый линкер, который предусматривает первый расщепляемый пептид («1CP»), первый N-концевой спейсерный домен («1NSD») и первый С-концевой спейсерный домен («1CSD»), и второй линкер, который предусматривает второй расщепляемый пептид («2CP»), второй N-концевой спейсерный домен («2NSD») и второй С-концевой спейсерный домен («2CSD»). Иллюстративные первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, предусматривают наличие модификаций «выступы-во-впадины», которые обеспечивают ассоциацию первого домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни, со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, как показано, с помощью «впадины» в первом домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, и «выступа» во втором домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни. Первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, также показаны как ассоциирующие, по меньшей мере частично, за счет образования дисульфидных связей. Следует понимать, что, несмотря на то, что «впадина» изображена в качестве части первого домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни (соединенного с маскирующим компонентом), и «выступ» изображен в качестве части второго домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни (соединенного с цитокином), «впадина» и «выступ» в качестве альтернативы могут быть включены во второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, соответственно таким образом, что «впадина» будет представлять собой часть

второго домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни (соединенного с цитокином), и «выступ» будет представлять собой часть первого домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни (соединенного с маскирующим компонентом).

На **ФИГ. 3А-3В** показаны иллюстративные варианты осуществления маскированных цитокинов до (слева) и после (справа) расщепления протеазой, как, например, в микроокружении опухоли. На **ФИГ. 3А-3В** показаны иллюстративные варианты осуществления маскированного цитокина IL-2. Расщепление протеазой обеспечивает высвобождение маскирующего компонента (например, IL-2R $\beta$ , как показано на **ФИГ. 3В**) или обеспечивает высвобождение IL-2 (**ФИГ. 3А**).

На **ФИГ. 4** показан анализ методом SDS-PAGE на проточных (FT) образцах (т. е. белках, которые не связывались с колонкой с белком А) и элюированных (Е) образцах (т. е. белках, которые связывались с колонкой с белком А и элюировались из нее) после получения и очистки конструкций IL-2 (AK304, AK305, AK307, AK308, AK309, AK310, AK311, AK312, AK313, AK314 и AK315).

На **ФИГ. 5А-5D** показаны результаты анализа методом SPR, в ходе которого тестировали связывание иллюстративной конструкции маскированного полипептида IL-2 (AK168) или контроля, представляющего собой rhIL-2, с CD25-Fc. На **ФИГ. 5А** показано взаимодействие между AK168 и CD25-Fc, на **ФИГ. 5В** показано взаимодействие между AK168, активированным с помощью MMP, и CD25-Fc, и на **ФИГ. 5С** показано взаимодействие между контролем, представляющим собой рекомбинантный IL-2 человека (rhIL2), и CD25-Fc. На **ФИГ. 5D** представлена таблица сводных данных, полученных для константы ассоциации ( $k_a$ ), константы диссоциации ( $k_d$ ), равновесной константы диссоциации ( $KD$ ), а также значения  $\chi^2$  и U-значения для каждого взаимодействия.

На **ФИГ. 6А-6D** показаны результаты анализа методом SPR, в ходе которого тестировалось связывание иллюстративных конструкций маскированного полипептида IL-2 (AK111) или контроля rhIL2 с CD122-Fc. На **ФИГ. 6А** показано взаимодействие между AK111 и CD122-Fc, на **ФИГ. 6В** показано взаимодействие между AK111, активированным протеазой, и CD122-Fc, и на **ФИГ. 6С** показано взаимодействие между контролем, представляющим собой рекомбинантный IL-2 человека (rhIL-2), и CD122-Fc. На **ФИГ. 6D** представлена таблица сводных данных, полученных для константы ассоциации ( $k_a$ ), константы диссоциации ( $k_d$ ), равновесной константы диссоциации ( $KD$ ), а также значения  $\chi^2$  и U-значения для каждого взаимодействия.

На **ФИГ. 7А** показан иллюстративный вариант осуществления маскированных цитокинов до (слева) и после (справа) расщепления протеазой, как, например, в микроокружении опухоли. На **ФИГ. 7В** показан анализ методом SDS-PAGE иллюстративной конструкции маскированного полипептида IL-2, которую инкубировали в отсутствие (левый ряд) или в присутствии (правый ряд) протеазы MMP10, который демонстрирует освобождение IL-2 от Fc-части.

На **ФИГ. 8А-8D** показана активация STAT5 (%) в PBMC, обработанных конструкцией AK032, AK035, AK041 или rhIL-2 в качестве контроля. Уровни активации

STAT5 (%) показаны для NK-клеток, CD8+ Т-клеток, эффекторных Т-клеток (Teff) и регуляторных Т-клеток (Treg), как определено после инкубации с rhIL-2 (**ФИГ. 8А**), АК032 (**ФИГ. 8В**), АК035 (**ФИГ.8С**) или АК041 (**ФИГ. 8D**).

На **ФИГ. 9А-9С** показана активация STAT5 (%) в РВМС, обработанных конструкцией АК081 или АК032. Тестировали конструкцию АК081 с предшествующим воздействием MMP10 и без него. Также тестировали изотипический контроль, а также отрицательный контроль без обработки с помощью IL-2. Уровни активации STAT5 (%) показаны для NK-клеток (**ФИГ. 9А**), CD8+ Т-клеток (**ФИГ. 9С**) и CD4+ Т-клеток (**ФИГ. 9В**).

На **ФИГ. 10А-10D** показаны результаты исследований активации STAT5 на РВМС с применением конструкций АК081 и АК111, а также контролей, которые включали rhIL-2 и антитело к RSV. Также тестировали контроль без обработки. Также показана EC50 (пМ) для обработок с помощью rhIL-2, АК081 и АК111. Результаты активации STAT5 (%) показаны для CD4+FoxP3+CD25+ клеток (**ФИГ. 10А**), CD8+ клеток (**ФИГ. 10В**) и CD4+FoxP3-CD25- клеток (**ФИГ. 10С**). На **ФИГ. 10D** представлена EC50 (пМ) и данные по кратности изменения для конструкций АК081, АК111, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На **ФИГ. 11А-11D** показаны результаты исследований активации STAT5 на РВМС с применением конструкций АК167 и АК168, а также контролей, которые включали rhIL-2 и антитело к RSV. Также тестировали контроль без обработки. Также показана EC50 (пМ) для обработок с помощью rhIL-2, АК167 и АК168. Активация STAT5 (%) показана для CD4+FoxP3+CD25+ клеток (**ФИГ. 11А**), CD8+ клеток (**ФИГ. 11В**) и CD4+FoxP3-CD25-клеток (**ФИГ. 11С**). На **ФИГ. 11D** представлена EC50 (пМ) и данные по кратности изменения для конструкций АК167 и АК168, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На **ФИГ. 12А-12D** показана активация STAT5 (%) на РВМС, обработанных конструкцией АК165 или АК166, или для изотипического контроля или контроля, представляющего собой IL-2-Fc, которые предварительно подвергались (+ MMP10) или не подвергались воздействию протеазы MMP10. Обозначения, показанные на **ФИГ. 12А**, также применимы для **ФИГ. 12В**, и обозначения, показанные на **ФИГ. 12С**, также применимы для **ФИГ. 12D**. Активация STAT5 (%) показана для регуляторных CD4+FoxP3+ Т-клеток (**ФИГ. 12А**), хелперных CD4+FoxP3- Т-клеток (**ФИГ. 12В**), цитотоксических CD8+ Т-клеток (**ФИГ. 12С**) и CD56+ NK-клеток (**ФИГ. 12D**).

На **ФИГ. 13А-13С** показана активация STAT5 (%) на РВМС, обработанных конструкцией АК109 или АК110, или изотипическим контролем, или контролем, представляющим собой IL-2-Fc, которые предварительно подвергались (+ MMP10) или не подвергались воздействию протеазы MMP10. Обозначения, показанные на **ФИГ. 12В**, также применимы для **ФИГ. 13А**. Активация STAT5 (%) показана для NK-клеток (**ФИГ. 13А**), CD8 клеток (**ФИГ. 13В**) и CD4 клеток (**ФИГ. 13С**).

На **ФИГ. 14А-14D** показаны результаты исследований активации STAT5 на РВМС

с применением конструкций АК211, АК235, АК253, АК306, АК310, АК314 и АК316, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. Активация STAT5 (%) показана для CD3+CD4+FоxP3+ клеток (**ФИГ. 14А**), CD3+CD4+FоxP3- клеток (**ФИГ. 14В**) и CD3+CD8+ клеток (**ФИГ. 14С**). На **ФИГ. 14D** представлены данные по EC50 для каждой из тестируемых конструкций, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На **ФИГ. 15А-15D** показаны результаты исследований активации STAT5 на РВМС с применением конструкций АК081, АК167, АК216, АК218, АК219, АК220 и АК223, которые были активированы протеазой, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. Активация STAT5 (%) показана для CD4+FоxP3+CD25+ регуляторных Т-клеток (**ФИГ. 15А**), CD4+FоxP3-CD25- клеток (**ФИГ. 15В**) и CD8+ клеток (**ФИГ. 15С**). На **ФИГ. 15D** представлены данные по EC50 для каждой из тестируемых конструкций, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На **ФИГ. 16А-16С** показана активация STAT5 (%) на РВМС, обработанных конструкцией АК081, АК189, АК190 или АК210 или контролем, представляющим собой антитело к RSV. Обозначения, показанные на **ФИГ. 16А**, также применимы для **ФИГ. 16В** и **16С**. Активация STAT5 (%) показана для регуляторных Т-клеток (**ФИГ. 16А**), хелперных CD4 Т-клеток (**ФИГ. 16В**) и CD8 клеток (**ФИГ. 16С**).

На **ФИГ. 17А-17С** показана активация STAT5 (%) на РВМС, обработанных конструкцией АК167, АК191, АК192 или АК193 или контролем, представляющим собой антитело к RSV. Обозначения, показанные на **ФИГ. 17А**, также применимы для **ФИГ. 17В** и **17С**. Активация STAT5 (%) показана для регуляторных Т-клеток (**ФИГ. 17А**), хелперных CD4 Т-клеток (**ФИГ. 17В**) и CD8 клеток (**ФИГ. 17С**).

На **ФИГ. 18А-18D** показаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся на мышах, несущих опухоль, с применением конструкции АК032, АК081, АК111, АК167 или АК168 или контроля, представляющего собой антитело к RSV. На **ФИГ. 18А** представлено упрощенное изображение структуры каждой из тестируемых конструкций. На **ФИГ. 18В** показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IgG человека, на **ФИГ. 18С** показаны уровни Fc-CD122 в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления CD 122 человека, и на **ФИГ. 18D** показаны уровни Fc-IL2 в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IL-2 человека. Перед стадией выявления антитело к IG человека применяли в качестве антитела захвата.

На **ФИГ. 19А-19D** показаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся на мышах, несущих опухоль, с применением конструкции АК167, АК191 АК197, АК203, АК209 или АК211 или контроля, представляющего собой антитело к RSV. На **ФИГ. 19А** представлено упрощенное изображение структуры каждой из тестируемых конструкций. На **ФИГ. 19В** показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IgG человека, на **ФИГ. 19С** показаны уровни Fc-IL2 в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IL-2 человека, и на **ФИГ. 19D** показаны уровни Fc-CD122 в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления CD 122

человека. Перед стадией выявления антител к Ig человека применяли в качестве антитела захвата.

На **ФИГ. 20А-20L** показаны результаты исследований, в ходе которых тестировали ответы *in vivo* в виде процентных долей CD4, CD8, NK и Treg в селезенке, крови и опухоли при применении конструкции АК032, АК081, АК111, АК167 или АК168 или контроля, представляющего собой IgG к RSV. Для ткани селезенки показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 20А**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 20В**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 20С**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 20D**). Для крови показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 20Е**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 20F**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 20G**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 20H**). Для ткани опухоли показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 20I**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 20J**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 20K**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 20L**).

На **ФИГ. 21А-21L** показаны результаты исследований, в ходе которых тестировали ответы *in vivo* в виде процентных долей CD4, CD8, NK и Treg в селезенке, крови и опухоли при применении конструкции АК167, АК168, АК191, АК197, АК203, АК209 или АК211 или контроля, представляющего собой IgG к RSV. Для ткани селезенки показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 21А**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 21В**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 21С**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 21D**). Для крови показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 21Е**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 21F**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 21G**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 21H**). Для ткани опухоли показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 21I**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 21J**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 21K**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 21L**).

На **ФИГ. 22А-22L** показаны результаты исследований, в ходе которых тестировали ответы *in vivo* в виде процентных долей CD4, CD8, NK и Treg в селезенке, крови и опухоли при применении конструкции АК235, АК191, АК192, АК193, АК210, АК189, АК190 или АК211 или контроля, представляющего собой IgG к RSV. Для ткани селезенки показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 22А**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 22В**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 22С**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 22D**). Для крови показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 22Е**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 22F**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 22G**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 22H**). Для ткани опухоли показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 22I**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 22J**), % NK-клеток среди CD3-клеток (**ФИГ. 22K**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 22L**).

На **ФИГ. 23А-23I** показаны результаты активации Т-клеток *in vivo* в селезенке, крови и опухоли при применении конструкции АК235, АК191, АК192, АК193, АК210, АК189, АК190 или АК211. Активацию Т-клеток измеряли в виде средней интенсивности флуоресценции (MFI) CD25 на CD8+ Т-клетках (**ФИГ. 23А; ФИГ. 23D; ФИГ. 23G**), CD4+ Т-клетках (**ФИГ. 23В; ФИГ. 23Е; ФИГ. 23H**) или Foxp3+ клетках (**ФИГ. 23С; ФИГ. 23F; ФИГ. 23I**) в селезенке, крови и опухоли. Статистический анализ выполняли с применением

однофакторного ANOVA при сравнении с нерасщепляемой конструкцией АК211.

На **ФИГ. 24А-24D** показаны результаты исследований, в ходе которых тестировали расщепление *in vivo* иллюстративных конструкций маскированного полипептида IL-2 АК168 (последовательность расщепляемого пептида: MPYDLYHP; SEQ ID NO: 24) и АК209 (последовательность расщепляемого пептида: VPLSLY; SEQ ID NO: 28). На **ФИГ. 24Е** показаны результаты фармакокинетического исследования общей концентрации IgG в плазме крови (мкг/мл) для общих уровней конструкций АК167, АК168 и АК209 и для уровней нерасщепленных форм каждой конструкции.

На **ФИГ. 25А-25D** показаны результаты исследования *in vivo*, в ходе которого оценивали транссудацию, с применением иллюстративной конструкции маскированного полипептида IL-2 АК111 или АК168, или конструкции немаскированного полипептида IL-2 АК081 или АК167, или контроля, представляющего собой антитело к RSV. На **ФИГ. 25А** показана процентная доля (%) потери веса тела, и на **ФИГ. 25В, 25С** и **25D** показан вес в граммах для печени, легкого и селезенки соответственно для каждого.

На **ФИГ. 26А** и **26В** показаны результаты исследования *in vivo*, в ходе которого оценивали степень транссудации, определяемую посредством измерения степени транссудации красителя в ткань печени и легкого после введения конструкции АК081, АК111, АК167 или АК168 или контроля, представляющего собой антитело к RSV. Степень транссудации красителя в печень (**ФИГ. 26А**) и легкое (**ФИГ. 26В**) измеряли на основании поглощения при 650 нм.

На **ФИГ. 27А** и **27В** показаны результаты исследования *in vivo*, в ходе которого оценивали степень транссудации, определяемую посредством измерения степени периваскулярной инвазии мононуклеарных клеток в ткань печени и легкого после введения конструкции АК081, АК111, АК167 или АК168 или контроля, представляющего собой антитело к RSV. Для каждого изображено среднее число мононуклеарных клеток в печени (**ФИГ. 27А**) и среднее число мононуклеарных клеток в легком (**ФИГ. 27В**).

На **ФИГ. 28А** и **28В** показаны результаты исследования с использованием модели с сингенной опухолью, в ходе которого оценивали объем опухоли и вес тела на протяжении курса обработки конструкцией АК032, АК081, АК111, АК167 или АК168 или контролем, представляющим собой антитело к RSV. На **ФИГ. 28А** показаны данные по объему опухоли на протяжении обработки, и на **ФИГ. 28В** показаны данные по процентной доле (%) изменения веса тела на протяжении курса обработки.

На **ФИГ. 29А** и **29В** показано, что АК471 с мутацией I253А в FcRn индуцировала устойчивое размножение CD8 Т-клеток в микроокружении опухоли, оставаясь при этом неактивной по периферии.

На **ФИГ. 30А-30С** показано, что АК471 характеризуется незначительно более коротким периодом полужизни по сравнению с аглико-hIgG1

На **ФИГ. 31А-31С** показано, что в случае АК471 отсутствует подтверждение расщепления или декапитации в плазме крови

На **ФИГ. 32А** и **32В** показаны результаты для примера 5.

На **ФИГ. 33А-33D** показаны результаты для примера 5.

На **ФИГ. 34А и 34В** показаны результаты для примера bi. На **ФИГ. 35А и 35В** показаны результаты для примера бii. На **ФИГ. 36А и 36В** показаны результаты для примера бiii. На **ФИГ. 37А и 37В** показаны результаты для примера бiv. На **ФИГ. 38А и 38В** показаны результаты для примера бv. На **ФИГ. 39А и 39В** показаны результаты для примера бvi. На **ФИГ. 40А-40D** показаны результаты для примера бvii. На **ФИГ. 41А и 41В** показаны результаты для примера бviii. На **ФИГ. 42А и 42В** показаны результаты для примера бix. На **ФИГ. 43А и 43В** показаны результаты для примера бx.

На **ФИГ. 44А-44D** и **ФИГ. 45А-45F** показаны результаты SDS-PAGE и биологического анализа с применением НЕК-Blue IL-2, полученные при применении иллюстративных конструкций IL-15, - АК904 и АК910, которые не предусматривают пептидный субстрат, и конструкций АК932, АК938, АК930 и АК936, которые предусматривают пептидный субстрат. На **ФИГ. 44А-44D** показаны результаты SDS-PAGE, представляющие собой изображения геля. На **ФИГ. 45А-45F** показаны результаты биологического анализа с применением НЕК-Blue IL-2.

#### *ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ*

Посредством применения маскирующего компонента системные побочные эффекты вводимого цитокина IL-2 или его функционального фрагмента можно уменьшить посредством препятствования способности цитокина IL-2 или его функционального фрагмента связываться с их когнатным рецептором.

Рецептор цитокина IL-2 представляет собой комплекс рецептора IL-2, который содержит три отдельных и нековалентно связанных цепи: цепь IL-2R $\alpha$  (также называемую CD25), цепь IL-2R $\beta$  (также называемую CD122) и цепь IL-2R $\gamma$  (также называемую CD132). Три цепи рецептора могут собираться в различных комбинациях и порядках с получением рецепторов IL-2 с низкой, средней и высокой аффинностью. Одна  $\alpha$ -цепь связывает IL-2 с низкой аффинностью, комбинация  $\beta$  и  $\gamma$  вместе образует комплекс, который связывает IL-2 со средней аффинностью, и комбинация всех трех цепей рецептора ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) образует комплекс, который связывает IL-2 с высокой аффинностью.

Например, высокие дозы рекомбинантного IL-2 (алдеслейкина) были одобрены FDA для лечения метастатической почечноклеточной карциномы и меланомы, однако его применение было ассоциировано с тяжелыми сердечно-сосудистыми, печеночными, легочными, желудочно-кишечными, неврологическими и гематологическими побочными эффектами. Доклинические исследования продемонстрировали, например, что IL-2-индуцированный отек легких вызывается взаимодействием между IL-2 и субъединицей IL-2R $\alpha$  (CD25) рецептора IL-2 на эндотелиальных клетках легких, и что этот IL-2-опосредованный отек легких может быть устранен посредством вмешательства в способность IL-2 связывать IL-2R $\alpha$ . См. Krieg et al. (2010) PNAS, 107(26): 11906-11911. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления используется маскирующий компонент, который снижает или предотвращает связывание цитокина IL-2 или его функционального фрагмента с IL-2R $\alpha$ . Для дополнительного снижения системных

эффектов в некоторых вариантах осуществления связывание цитокина IL-2 или его фрагмента с субъединицами IL-2R $\beta$  и/или IL-2R $\gamma$  рецептора IL-2 также можно снижать или предотвращать с помощью маскирующего компонента в маскированном цитокине.

При маскировании цитокина IL-2 или его функционального фрагмента с применением линкера, который содержит протеолитически расщепляемый пептид, связывающая способность, которой препятствуют посредством применения маскирующего компонента, может восстанавливаться посредством расщепления расщепляемого пептида в микроокружении опухоли. Таким образом, предусмотренные в данном документе маскированные цитокины IL-2 сконструированы так, что они точно нацеливают фармакологическую активность к микроокружению опухоли посредством использования одной из характерных особенностей рака, - высоких локальных концентраций активной протеазы. Данное свойство микроокружения опухоли применяется для превращения системно инертной молекулы в локально активный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент в форме продукта расщепления IL-2. Активация цитокина IL-2 или его функционального фрагмента в микроокружении опухоли значительно снижает системные виды токсичности, которые могут быть ассоциированы с лекарственными средствами, которые вводятся субъекту в активной форме. Таким образом, маскированные цитокины IL-2 по настоящему изобретению можно рассматривать как пролекарство.

Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-2, описанные в данном документе, демонстрируют различные предпочтительные свойства. Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-2, описанные в любой части данного документа, способны активировать иммунные клетки (пролиферацию и размножение) после протеолитического расщепления, преимущественно в микроокружении опухоли и на более низких уровнях на периферии. Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-2, описанные в любой части данного документа, способны стимулировать эрадикацию опухоли (т. е. демонстрируют противоопухолевую активность) и подавлять метастазирование после протеолитического расщепления. Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-2, описанные в любой части данного документа, демонстрируют предпочтительное пролонгированное воздействие лекарственного средства. Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-2, описанные в данном документе, демонстрируют предпочтительную стабильность. Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-2, описанные в данном документе, демонстрируют предпочтительную переносимость. Более того, было обнаружено, что маскированные цитокины IL-2, описанные в данном документе, демонстрируют предпочтительную активность.

#### 1. «ГЕТЕРОДИМЕРНЫЕ» МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен маскированный цитокин, содержащий маскирующий компонент в первой полипептидной цепи и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент во второй полипептидной цепи. Такие маскированные цитокины могут называться «гетеродимерными» маскированными цитокинами.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин предусматривает гетеродимер белка, содержащий:

первую полипептидную цепь, содержащую маскирующий компонент, соединенный с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством первого линкера, и

вторую полипептидную цепь, содержащую цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, соединенные со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством второго линкера,

где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и

где по меньшей мере первый линкер или второй линкер содержат протеолитически расщепляемый пептид.

Маскирующий компонент, домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, линкеры и тип ассоциации между первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, могут представлять собой любые из таковых, описанных в данном документе, и любые комбинации таковых, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в первой полипептидной цепи первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, соединен с амино-концом первого линкера, и карбокси-конец первого линкера соединен с амино-концом маскирующего компонента, и во второй полипептидной цепи второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, соединен с амино-концом второго линкера, и карбокси-конец второго линкера соединен с амино-концом цитокина IL-2 или его функционального фрагмента. Это схематически показано от N-конца к C-концу в формулах 6 (первая полипептидная цепь) и 5 (вторая полипептидная цепь) ниже:

N' **HL1-L1-MM** C'

(6),

N' **HL2-L2-C** C'

(5),

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент.

### 1.1 Цитокины IL-2

В данном документе предусмотрен цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент для применения в маскированном цитокине или продукте его расщепления. Цитокин играет роль в передаче сигнала в клетках, в частности, в клетках иммунной системы. IL-2 представляет собой интерлейкин, который представляет собой тип цитокиновой

сигнальной молекулы в иммунной системе, который регулирует виды активности лейкоцитов.

В эукариотических клетках встречающийся в природе IL-2 синтезируется в виде полипептида-предшественника из 153 аминокислот, который характеризуется последовательностью под SEQ ID NO: 1. Затем он процессируется в зрелый IL-2 посредством удаления аминокислотных остатков 1-20. Это приводит к получению зрелой формы IL-2, состоящей из 133 аминокислот (аминокислотных остатков 21-153), которая характеризуется последовательностью под SEQ ID NO: 2. «Функциональные фрагменты» цитокина IL-2 предусматривают часть полноразмерного белка-цитокина, которая сохраняет рецептор-связывающую способность цитокина (например, в пределах по меньшей мере 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% активности по сравнению с полноразмерным белком-цитокином) или характеризуется модифицированной рецептор-связывающей способностью. Рецептор-связывающая способность цитокина может быть показана, например, в виде способности цитокина связываться с когнатным рецептором цитокина или его компонентом (например, с одной или более цепями гетеротримерного комплекса рецептора).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент представляют собой любой встречающийся в природе белок, представляющий собой интерлейкин-2 (IL-2), или его модифицированный вариант, способные связываться с рецептором интерлейкина-2, в частности с цепью IL-2R $\alpha$ . В контексте связывания цитокина IL-2 целевой белок может представлять собой IL-2R (содержащий цепи IL-2R $\alpha$ , IL-2R $\beta$  и IL-2R $\gamma$ ), цепь IL-2R $\alpha$ , цепь IL-2R $\beta$  или димерный комплекс IL-2R $\alpha/\beta$ . В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность из аминокислотных остатков 21-153 под SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую по меньшей мере одну аминокислотную модификацию по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. Каждая из по меньшей мере одной аминокислотной модификации может представлять собой любую аминокислотную модификацию, такую как замена, вставка или делеция. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 аминокислотных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую по меньшей мере 5 аминокислотных замен по сравнению с аминокислотной

последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью IL-2 дикого типа под SEQ ID NO: 2, которая снижает аффинность пептида IL-2 или его функционального фрагмента к IL-2R $\alpha$  (CD25). В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2 таким образом, что один или более из аминокислотных остатков 38, 42, 45 и 62 представляет собой аланин (A). В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2 таким образом, что аминокислотные остатки 38, 42, 45 и 62 представляют собой аланин (A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат в аминокислотной последовательности замену C125A по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2 таким образом, что аминокислотные остатки 38, 42, 45 и 62 представляют собой аланин (A), и аминокислотный остаток 125 представляет собой аланин (A). В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотные остатки R38, F42, Y45 и E62, замененные на аланин в аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотные остатки R38, F42, Y45 и E62, замененные на аланин (A), и аминокислотный остаток C125, замененный на аланин (A) в аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент характеризуются удалением одного или более аминокислотных остатков, например, остатков 1-3 s, по сравнению с аминокислотной последовательностью зрелого

IL-2 под SEQ ID 2, что осуществляется с целью удаления сайта O-гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент характеризуются заменой одного или более аминокислотных остатков по сравнению с аминокислотной последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID 2, что осуществляется с целью удаления сайта O-гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент характеризуются вставкой одного или более аминокислотных остатков, например, в области остатков 1-3, по сравнению с аминокислотной последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID 2, что осуществляется с целью удаления сайта O-гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент не содержат сайт O-гликозилирования в пределах остатков 1-3.

### 1.2 Маскирующие компоненты

В данном документе предусмотрен маскирующий компонент для применения в маскированном цитокине. Будет понятно, что маскирующий компонент отщепляется от маскированного цитокина с образованием продукта его расщепления. Маскирующий компонент маскирует цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент в маскированном цитокине, тем самым снижая или предотвращая связывание цитокина IL или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент снижает или предотвращает связывание цитокина IL-2 или его функционального фрагмента с IL-2R $\alpha$  (CD25). В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент, предусмотренный в данном документе, относится к компоненту, способному связываться цитокином IL-2 или его функциональным фрагментом или иным образом демонстрирующему аффинность в отношении таковых, такому как антитело к IL-2 или белок, представляющий собой когнатный рецептор IL-2. Способы определения степени связывания белка (например, цитокина) с когнатным белком (например, рецептором цитокина) хорошо известны из уровня техники.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент предусматривает рецептор цитокина IL-2 или его субъединицу или функциональный фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент предусматривает IL-2R $\beta$  (также называемую CD122) или ее фрагмент, часть или вариант, которые сохраняют или иным образом демонстрируют аффинность в отношении IL-2.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ

ID NO: 4, с одной - четырьмя аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 4, с одной или двумя аминокислотными заменами.

В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию в аминокислотном положении C122 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию C122S в аминокислотном положении 122 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C122.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C122S.

В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию в аминокислотном положении C168 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию C168S в аминокислотном положении 168 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C168.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C168S.

Маскированный цитокин по любому из пунктов формулы изобретения, где IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию в аминокислотных положениях C122 и C168 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

Маскированный цитокин по любому из пунктов формулы изобретения, где IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию C122S и C168S по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5.

### 1.3 Линкеры

В данном документе предусмотрены линкеры для применения в маскированном цитокине или продукте его расщепления. Линкер, предусмотренный в данном документе, относится к пептиду, состоящему из двух или более аминокислот, который применяется для соединения вместе функциональных компонентов в маскированных цитокинах, описанных в данном документе.

Маскированный цитокин содержит первый линкер и второй линкер, где по меньшей мере первый линкер или второй линкер содержат протеолитически расщепляемый пептид.

В некоторых вариантах осуществления второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (линкер, называемый в данном документе «протеолитически расщепляемым линкером»), и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида (линкер, называемый в данном документе «протеолитически нерасщепляемым линкером»). В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь характеризуется формулой 7, и вторая полипептидная цепь характеризуется приведенной ниже формулой 8:

№ **HL1-нерасщепляемый L1-MM C'**

(7),

№ **HL2-расщепляемый L2-C C'**

(8).

В некоторых вариантах осуществления первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (линкер, называемый в данном документе «протеолитически расщепляемым линкером» или «расщепляемым линкером»), и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида (линкер, называемый в данном документе «протеолитически нерасщепляемым линкером» или «нерасщепляемым линкером»). В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь характеризуется формулой 9, и вторая полипептидная цепь характеризуется приведенной ниже формулой 10:

№ **HL1-расщепляемый L1-MM C'**

(9),

№ **HL2-нерасщепляемый L2-C C'**

(10).

Нерасщепляемые линкеры и расщепляемые линкеры из некоторых вариантов осуществления более подробно описаны ниже.

### 1.3.1 Протеолитически нерасщепляемые линкеры

В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера составляет 3-18 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера составляет 3-8 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера составляет 4-6 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер характеризуется высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит повтор «GS».

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит N'-концевой остаток «P».

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14 (PGSGS).

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 23 (GGSSPPGGGSSGGGSGP).

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность GGS.

В некоторых вариантах осуществления, где второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер, длина нерасщепляемого линкера составляет 3-8 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера составляет 4-6 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14 (PGSGS).

В некоторых вариантах осуществления, где первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер, длина нерасщепляемого линкера составляет 3-18 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 23 (GGSSPPGGGSSGGGSGP).

В некоторых вариантах осуществления, где второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер, длина нерасщепляемого линкера составляет 3-8 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность GGS.

В некоторых вариантах осуществления необходимо, чтобы первая и вторая полипептидные цепи имели одинаковую или сходную длину для обеспечения ассоциации первого домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни, со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и маскирования маскирующим компонентом цитокина IL-2 или его функционального фрагмента в собранной конструкции. Таким образом, в случаях, где маскирующий компонент представляет собой более короткую аминокислотную последовательность, чем цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, разница в длине может компенсироваться полностью или частично посредством применения более длинного линкера L1.

### 1.3.2 Протеолитически расщепляемые линкеры

В некоторых вариантах осуществления длина расщепляемого линкера составляет 10-25 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), фланкированный с обеих сторон спейсерным доменом (SD), как показано в формуле 11:

SD-CP-SD

(11).

**Расщепляемые пептиды**

Расщепляемый линкер содержит расщепляемый пептид.

Расщепляемый пептид представляет собой полипептид, который содержит сайт расщепления протеазой таким образом, что расщепляемый пептид является протеолитически расщепляемым. Протеазы представляют собой ферменты, которые расщепляют и гидролизуют пептидные связи между двумя конкретными аминокислотными остатками целевых белков субстрата. Используемый в данном документе термин «сайт расщепления» относится к распознаваемому сайту для расщепления части расщепляемого пептида, находящемуся в любом из линкеров, которые содержат расщепляемый пептид, описанный в данном документе. Таким образом, сайт расщепления может находиться в последовательности расщепляемого пептида, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления представляет собой аминокислотную последовательность, которая распознается и расщепляется расщепляющим средством.

В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления протеазой представляет собой опухоль-ассоциированный сайт расщепления протеазой. «Опухоль-ассоциированный сайт расщепления протеазой», предусмотренный в данном документе, представляет собой аминокислотную последовательность, распознаваемую протеазой, экспрессия которой является специфической или повышенной для опухолевой клетки или окружения опухолевых клеток.

Окружение опухолевых клеток является сложным и может содержать множество разных протеаз. Таким образом, конкретный сайт, в котором указанный расщепляемый пептид будет расщепляться в окружении опухолевых клеток, может варьировать между типами опухоли, между пациентами с одним и тем же типом опухоли и даже между продуктами расщепления, образующимися в одной и той же опухоли, в зависимости от конкретного окружения опухолевых клеток. Более того, даже после расщепления дополнительная модификация исходного продукта расщепления, например, посредством удаления одной или двух концевых аминокислот, может осуществляться посредством дополнительного действия протеаз в окружении опухолевых клеток. Таким образом, после введения одной структуры маскированного цитокина, описанного в данном документе, может ожидать образование распределения продуктов расщепления в окружении опухолевых клеток пациента.

Будет понятно, что сайт расщепления, упоминаемый в данном документе, относится к сайту между двумя конкретными аминокислотными остатками в пределах расщепляемого

пептида, которые являются мишенью для протеазы, заведомо ассоциированной с окружением опухолевых клеток. В данном смысле в расщепляемом пептиде, описанном в данном документе, может присутствовать более чем один сайт расщепления, где разные протеазы расщепляют расщепляемый пептид в разных сайтах расщепления. Также возможно, что более чем одна протеаза может воздействовать на один и тот же сайт расщепления в пределах расщепляемого пептида. Описание сайтов расщепления протеазой можно найти в уровне техники.

Таким образом, расщепляемые пептиды, раскрытые в данном документе, могут расщепляться одной или более протеазами.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид представляет собой субстрат для протеазы, который локализуется вместе с ней в области или ткани, в которых экспрессируется рецептор цитокина IL-2, в частности IL-2R $\alpha$ .

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид представляет собой 5-мер (т. е. пептид длиной 5 аминокислот), 6-мер (т. е. пептид длиной 6 аминокислот), 7-мер (т. е. пептид длиной 7 аминокислот), 8-мер (т. е. пептид длиной 8 аминокислот), 9-мер (т. е. пептид длиной 9 аминокислот), 10-мер (т. е. пептид длиной 10 аминокислот), 11-мер (т. е. пептид длиной 11 аминокислот), 12-мер (т. е. пептид длиной 12 аминокислот), 13-мер (т. е. пептид длиной 13 аминокислот), 14-мер (т. е. пептид длиной 14 аминокислот), 15-мер (т. е. пептид длиной 15 аминокислот), 16-мер (т. е. пептид длиной 16 аминокислот), 17-мер (т. е. пептид длиной 17 аминокислот) или 18-мер (т. е. пептид длиной 18 аминокислот).

В некоторых вариантах осуществления длина расщепляемого пептида составляет 5-18 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина расщепляемого пептида составляет 6-10 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах расщепляемого линкера содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 и 28. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах расщепляемого линкера содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28, и 118, и 119.

SEQ ID NO:	Последовательность (* обозначает сайт расщепления в пределах расщепляемого пептида)
24	MPYD*LYHP
25	DSGG*FMLT
26	HEQ*LTV
27	RAAA*VKSP
28	VPLS*LY
118	DLLA*VVAAS
119	ISSGLL*SG*RS

Исключительно в качестве примера, в вышеуказанной таблице \* обозначает известный или установленный в результате эксперимента сайт расщепления протеазой в пределах расщепляемого пептида.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28, например, расщепляемый пептид может содержать аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 324 (VPLSLYSG). В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 119, например, расщепляемый пептид может содержать аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 323 (ISSGLLSGRSDQP).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 и 28. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28, 118 и 119. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 119. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 323 (ISSGLLSGRSDQP). В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 324 (VPLSLYSG).

Было обнаружено, что расщепляемые пептиды, характеризующиеся аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118 или 119, демонстрируют высокую степень специфичности расщепления в окружении опухолевых клеток по сравнению с окружением неопухолевых клеток. Таким образом, если данные

расщепляемые пептиды включены в маскированный цитокин IL-2, раскрытый в любой части данного документа, любые системные побочные эффекты вводимого цитокина IL-2 или его функционального фрагмента могут дополнительно снижаться.

### Спейсерные домены

Спейсерный домен может состоять из одной или более аминокислот. Функция спейсерных доменов, при их наличии, состоит в соединении протеолитически расщепляемого пептида (CP) с другими функциональными компонентами в конструкциях, описанных в данном документе.

Будет понятно, что спейсерные домены не изменяют биологическое взаимодействие протеолитически расщепляемого пептида с протеазами в окружении опухолевых клеток или окружении неопухолевых клеток. Иными словами, даже при наличии спейсерных доменов протеолитически расщепляемые пептиды по настоящему изобретению, раскрытые в данном документе, сохраняют свою предпочтительную специфичность в отношении опухоли.

В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены, фланкирующие протеолитически расщепляемый пептид, являются разными.

В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер характеризуется формулой 12:



(12),

где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер характеризуется формулой 12:



(12).

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь характеризуется формулой 7, и вторая полипептидная цепь характеризуется приведенной ниже формулой 13:



(7),



(13).

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь характеризуется формулой 14, и вторая полипептидная цепь характеризуется приведенной ниже формулой 10:

N° **HL1-SD1-CP-SD2 -MM C'**

(14),

N° **HL2-нерасщепляемый L2-C C'**

(10).

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из глицина (G).

В некоторых вариантах осуществления N-конец SD1 представляет собой глицин (G).

В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 4-9 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-6 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36 или 37. В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36, 120, 121, 122, 123 или 124. В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36, 120, 121, 122, 123, 124, 179 (PSGSSPG) или 185 (SGSPS).

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36 или 37. В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36, 120, 121, 122, 123 или 124. В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36, 120, 121, 122, 123, 124, 179 (PSGSSPG) или 185 (SGSPS).

SEQ ID NO SD1	Последовательность
32	GGSSPP
33	GSGP
34	GSPG
35	GGSG
36	GPPSGSSPG
37	GPPSGSSP
120	GGPS
121	GSGPS
122	GSSGGP
123	GSP
124	GSGSPS
179	PSGSSPG
185	SGSPS

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из GP.

В некоторых вариантах осуществления C-концевая последовательность SD2 представляет собой **-GP C'**.

В некоторых вариантах осуществления последовательность C-конца SD2 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 3-6 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит SEQ ID NO: 29, 30 или 31.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из SEQ ID NO: 29, 30 или 31.

SEQ ID NO SD2	Последовательность
29	SGP
30	SGGG
31	GSGGG

Иллюстративные комбинации SD1 и SD2 в расщепляемом линкере показаны ниже.

Структура линкера	Последовательность SD1	Последовательность SD2
SD1-CP-SD2	GPPSGSSPG	SGGG
SD1-CP-SD2	GPPSGSSPG	GSGGG
SD1-CP-SD2	GPPSGSSP	SGGG
SD1-CP-SD2	GGSSPP	SGP
SD1-CP-SD2	GSPG	SGP
SD1-CP-SD2	GGSG	SGP
SD1-CP-SD2	GSGP	SGP
SD1-CP-SD2	GGPS	SGP
SD1-CP-SD2	GSGPS	SGP
SD1-CP-SD2	GSSGGP	SGP
SD1-CP-SD2	GSP	SGP
SD1-CP-SD2	GSGSPS	SGP
SD1-CP-SD2	G	SGP

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 119. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P. В некоторых

вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 323. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления длина SD1 составляет 3-6 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 119, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления длина SD1 составляет 3-6 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления, где спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

Иллюстративные расщепляемые линкеры показаны ниже.

SEQ ID NO расщепляемого линкера	Расщепляемая линкерная последовательность (расщепляемый пептид выделен жирным шрифтом)
15	GPPSGSSPG <b>D</b> SGGFMLTSGGG
16	GPPSGSSPG <b>V</b> PLSLYSGGG
17	GPPSGSSP <b>M</b> PYDLYHPSGGG
18	GGSSP <b>M</b> PYDLYHPSGP
19	GSPG <b>V</b> PLSLYSGP
20	GGSGRAAA <b>V</b> KSPSGP

21	<b>GGSGHEQLTVSGP</b>
22	<b>GSGPDSGGFMLTSGP</b>
115	<b>GGPSDLLAVVAASSGP</b>
116	<b>GSGPSDLLAVVAASSGP</b>
117	<b>GSSGGPDLLAVVAASSGP</b>
112	<b>GSPDLLAVVAASSGP</b>
113	<b>GSPGDLLAVVAASSGP</b>
114	<b>GSGSPDLLAVVAASSGP</b>
175	<b>GISSGLLSGRSDQPSGP</b>
177	<b>GISSGLLSGRSSGP</b>

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 19, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 115, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 116, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 117, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 17, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 112, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 113, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 114, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления, где второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер, расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 115, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 116, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 117, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления, где первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер, расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 112, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 113, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 114, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления, где второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер, тогда протеолитически расщепляемый пептидный линкер не содержит аминокислотную последовательность GGSGISSGLLSGRSSGP или GISSGLLSGRSSGP.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит расщепляемый пептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 118. (DLLA\*VVAAS).

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит расщепляемый пептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 119. (ISSGLL\*SGRS).

Комбинации линкеров, раскрытые в иллюстративных молекулах АК, могут применяться с любым цитокином IL-2 или его фрагментом, раскрытыми в данном документе. Комбинации линкеров, раскрытые в иллюстративных молекулах АК, могут применяться с любым маскирующим компонентом, раскрытым в данном документе. Комбинации линкеров, раскрытые в иллюстративных молекулах АК, могут применяться с

любыми доменами, обеспечивающими увеличение периода полужизни. Иными словами, линкер, раскрытый в иллюстративных молекулах АК, может применяться в комбинациях с любым цитокином IL-2 или его фрагментом, раскрытыми в данном документе, маскирующим компонентом, раскрытым в данном документе, и/или доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, раскрытым в данном документе.

#### **1.4 Домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни**

В данном документе предусмотрены домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, для применения в маскированном цитокине или продукте его расщепления. Длинный период полужизни *in vivo* является важным для терапевтических белков. К сожалению, цитокины, которые вводятся субъекту, обычно характеризуются коротким периодом полужизни, поскольку в норме они быстро выводятся из организма субъекта посредством механизмов, включающих выведение почкой и разрушение путем эндоцитоза. Таким образом, в маскированном цитокине, предусмотренном в данном документе, домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, соединен с маскированным цитокином с целью увеличения периода полужизни цитокина *in vivo*.

Термин «домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни» относится к домену, который увеличивает период полужизни целевого компонента в сыворотке крови. Термин «домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни» охватывает, например, антитела и фрагменты антител.

Маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, содержит первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, который ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциированы нековалентно.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, связаны ковалентно.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, соединен со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством одной или более дисульфидных связей.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, соединен со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством линкера домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни (HLDL).

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциированы нековалентно и, более того, первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, соединен со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством дисульфидной связи.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первое антитело или его фрагмент, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит второе антитело или его фрагмент.

Антитело или его фрагмент, которые обладают способностью к FcRn-опосредованной рециркуляции, могут снижать или иным способом замедлять выведение маскированного цитокина из организма субъекта, тем самым увеличивая продолжительность периода полужизни введенного маскированного цитокина. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент представляют собой любое антитело или его фрагмент, которые обладают способностью к FcRn-опосредованной рециркуляции, такие как любой полипептид тяжелой цепи или его часть (например, Fc-домен или его фрагмент), которые обладают способностью к FcRn-опосредованной рециркуляции.

Антитело или его фрагмент могут представлять собой любое антитело или его фрагмент. Однако в некоторых вариантах осуществления маскированного цитокина, содержащего первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, либо первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, либо второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, может содержать антитело или его фрагмент, которые не связываются с рецептором FcRn, например, полипептид легкой цепи. Например, в некоторых вариантах осуществления маскированного цитокина первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит антитело или его фрагмент, которые содержат полипептид легкой цепи или его часть, которые непосредственно не взаимодействуют с рецептором FcRn, но маскированный цитокин тем не менее характеризуется увеличенным периодом полужизни вследствие содержания второго домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни, который способен взаимодействовать с рецептором FcRn, например, за счет содержания полипептида тяжелой цепи. В уровне техники установлено, что для FcRn-опосредованной рециркуляции требуется связывание рецептора FcRn с Fc-областью антитела или его фрагмента. Например, в ходе исследований было показано, что остатки I253, S254, H435 и Y436 (нумерация в соответствии с EU-индексом по Kabat) являются важными для взаимодействия Fc-области человека и комплекса FcRn человека. См., например, Firan, M., et al., *Int. Immunol.* 13 (2001) 993-1002; Shields, R.L., et al, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 6591-6604). Также были изучены и описаны различные мутантные варианты по остаткам 248-259, 301-317, 376-382 и 424-437 (нумерация в соответствии с EU-индексом по Kabat). Yeung, Y.A., et al. (*J. Immunol.* 182 (2009) 7667-7671).

В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент предусматривают либо полипептид тяжелой цепи, либо полипептид легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент предусматривают часть либо полипептида тяжелой цепи, либо полипептида легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления

антитело или его фрагмент предусматривают Fc-домен или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент предусматривают CH2- и CH3-домен или их фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент предусматривают константный домен полипептида тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент предусматривают константный домен полипептида легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент предусматривают полипептид тяжелой цепи или его фрагмент (например, Fc-домен или его фрагмент). В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент предусматривают полипептид легкой цепи.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен или его фрагмент, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит второй Fc-домен или его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и/или второго Fc-доменов предусматривает наличие одной или более модификаций, которые способствуют нековалентной ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни. В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций Y349C; T366S; L38A и Y407V, которые обеспечивают образование «впадины» в первом домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций S354C и T366W, которые обеспечивают образование «выступа» во втором домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1, IgG2 или IgG4 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент. Константная область тяжелой цепи гамма 1 иммуноглобулина IgG1 человека характеризуется последовательностью:

**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA  
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA  
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVL  
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**

(SEQ ID NO: 6).

В некоторых вариантах осуществления первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, получают из последовательности константной области тяжелой цепи гамма 1 иммуноглобулина IgG1 человека под SEQ ID NO: 6 («исходной

последовательности») таким образом, что каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, содержат SEQ ID NO: 6 или ее фрагмент с одной или более аминокислотными модификациями.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, содержит часть SEQ ID NO: 6, показанную жирным шрифтом выше, необязательно с одной или более аминокислотными модификациями, т. е.

**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALTHNHYTQKSLSLSPG**  
(SEQ ID NO: 7).

В некоторых вариантах осуществления первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, содержат SEQ ID NO: 7 с аминокислотными заменами, способствующими ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, в соответствии с подходом «выступ-во-впадину». В некоторых вариантах осуществления последовательность SEQ ID NO: 7 содержит мутации Y349C; T366S; L38A и Y407V (пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat), обеспечивающие образование «впадины» в первом домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, и мутации S354C и T366W (пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat), обеспечивающие образование «выступа» во втором домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни. Эти модифицированные последовательности представлены под SEQ ID NO: 8 и 11 и показаны ниже.

Первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Y349C; T366S; L38A и Y407V), SEQ ID NO: 8:

**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  
TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALTHNHYTQKSLSLSPG.**

Второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C и T366W), SEQ ID NO: 11:

**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALTHNHYTQKSLSLSPG.**

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, дополнительно содержит аминокислотную замену N297A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat:

Первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), SEQ ID NO: 9:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  
TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

Второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C, T366W и N297A), SEQ ID NO: 12:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, дополнительно содержит аминокислотную замену I253A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, дополнительно содержит обе из аминокислотных замен N297A и I253A, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat:

первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), SEQ ID NO: 10:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  
KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

Второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C, T366W, N297A и I253A), SEQ ID NO: 13:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с любой из аминокислотных последовательностей под любым из SEQ ID NO: 7, 8, 9 и 10.

В некоторых вариантах осуществления второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с любой из аминокислотных последовательностей под любым из SEQ ID NO: 7, 11, 12 и 13.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую наличие одной или более модификаций, например, одной или более аминокислотных замен, добавлений или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую наличие одной или более модификаций, например, одной или более аминокислотных замен, добавлений или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 7, 11, 12 и 13. Одна или более модификаций могут представлять собой любые модификации или изменения, описанные в данном документе, в том числе в некоторых вариантах осуществления любые модификации или изменения, раскрытые в данном документе, которые способствуют гетеродимеризации полипептидных цепей и/или подавляют гетеродимеризацию полипептидных цепей, изменяют эффекторную функцию или усиливают эффекторную функцию.

В некоторых вариантах осуществления Fc-домен или его фрагмент содержат одну или более аминокислотных замен, обеспечивающих изменение эффекторной функции. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент и содержит одну или более аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из N297A, N297G, N297Q, L234A, L235A, C220S, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, L234F, L235E, P331S, S267E, L328F, D265A и P329G, пронумерованных в соответствии с системой нумерации EU по Kabat. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG2 или его фрагмент и содержит аминокислотную(аминокислотные) замену(замены) V234A и G237A; H268Q, V309L, A330S, и A331S; и/или V234A, G237A, P238S, H268A, V309L и A330S, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG2 или его фрагмент и содержит одну или более аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из V234A, G237A, H268Q, V309L, A330S, A331S, P238S, H268A и V309L, пронумерованных в соответствии с системой нумерации EU по Kabat. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG4 или его фрагмент и содержит аминокислотную(аминокислотные) замену(замены) L235A, G237A и E318A; S228P, L234A и L235A; H268Q, V309L, A330S и P331S; и/или S228P и L235A, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG2 или его фрагмент и содержит одну или более аминокислотных замен, выбранных из

группы, состоящей из L235A, G237A, E318A, S228P, L234A, H268Q, V309L, A330S и P331S, пронумерованных в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен или его фрагмент, которые содержат одну или более аминокислотных замен, обеспечивающих усиление эффекторной функции. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент и содержит аминокислотную(аминокислотные) замену(замены) S298A, E333A и K334A; S239D и I332E; S239D, A330L и I332E; P247I и A339D или A339Q; D280H и K290S; D280H, K290S и либо S298D, либо S298V; F243L, R292P и Y300L; F243L, R292P, Y300L и P396L; F243L, R292P, Y300L, V305I и P396L; G236A, S239D и I332E; K326A и E333A; K326W и E333S; K290E, S298G и T299A; K290E, S298G, T299A и K326E; K290N, S298G и T299A; K290N, S298G, T299A и K326E; K334V; L235S, S239D и K334V; K334V и Q331M, S239D, F243V, E294L или S298T; E233L, Q311M и K334V; L234I, Q311M и K334V; K334V и S298T, A330M или A330F; K334V, Q311M и либо A330M, либо A330F; K334V, S298T и либо A330M, либо A330F; K334V, S239D и либо A330M, либо S298T; L234Y, Y296W и K290Y, F243V или E294L; Y296W и либо L234Y, либо K290Y; S239D, A330S и I332E, V264I; F243L и V264I; L328M; I332E; L328M и I332E; V264I и I332E; S239E и I332E; S239Q и I332E; S239E; A330Y; I332D; L328I и I332E; L328Q и I332E; V264T; V240I; V266I; S239D; S239D и I332D; S239D и I332N; S239D и I332Q; S239E и I332D; S239E и I332N; S239E и I332Q; S239N и I332D; S239N и I332E; S239Q и I332D; A330Y и I332E; V264I, A330Y и I332E; A330L и I332E; V264I, A330L и I332E; L234E, L234Y или L234I; L235D, L235S, L235Y или L235I; S239T; V240M; V264Y; A330I; N325T; I332E и L328D, L328V, L328T или L328I; V264I, I332E и либо S239E, либо S239Q; S239E, V264I, A330Y и I332E; A330Y, I332E и либо S239D, либо S239N; A330L, I332E и либо S239D, либо S239N; V264I, S298A и I332E; S298A, I332E и либо S239D, либо S239N; S239D, V264I и I332E; S239D, V264I, S298A и I332E; S239D, V264I, A330L и I332E; S239D, I332E и A330I; P230A; P230A, E233D и I332E; E272Y; K274T, K274E, K274R, K274L или K274Y; F275W; N276L; Y278T; V302I; E318R; S324D, S324I или S324V; K326I или K326T; T335D, T335R или T335Y; V240I и V266I; S239D, A330Y, I332E и L234I; S239D, A330Y, I332E и L235D; S239D, A330Y, I332E и V240I; S239D, A330Y, I332E и V264T; и/или S239D, A330Y, I332E и либо K326E, либо K326T, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент и содержит одну или более аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из P230A, E233D, L234E, L234Y, L234I, L235D, L235S, L235Y, L235I, S239D, S239E, S239N, S239Q, S239T, V240I, V240M, F243L, V264I, V264T, V264Y, V266I, E272Y, K274T, K274E, K274R, K274L, K274Y, F275W, N276L, Y278T, V302I, E318R, S324D, S324I, S324V, N325T, K326I, K326T, L328M, L328I, L328Q, L328D, L328V, L328T, A330Y, A330L, A330I, I332D, I332E, I332N, I332Q, T335D, T335R и T335Y.

В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит одну или более аминокислотных замен, которые обеспечивают усиление связывания домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни, с FcRn. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен обеспечивают повышение аффинности связывания Fc-содержащего полипептида (например, полипептида тяжелой цепи или Fc-домена или его фрагмента) с FcRn при кислом значении pH. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит одну или более аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из M428F; T250Q и M428F; M252Y, S254T и T256E; P257I и N434H; D376V и N434H; P257I и Q311I; N434A; N434W; M428F и N434S; V259I и V308F; M252Y, S254T и T256E; V259I, V308F и M428F; T307Q и N434A; T307Q и N434S; T307Q, E380A и N434A; V308P и N434A; N434H и V308P.

Для целей изготовления, для улучшения секреции белка выше домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни, может быть сконструирован сигнальный пептид. Сигнальный пептид выбирают в соответствии с требованиями для линии клеток, известными из уровня техники. Понятно, что сигнальный пептид не экспрессируется в качестве части белка, который будет подвергаться очистке и составлению в качестве лекарственного препарата.

#### **1.4.1 Модификации, способствующие гетеродимеризации**

Домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, описанные в данном документе, могут включать одну или более модификаций, которые способствуют гетеродимеризации двух разных доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни. В некоторых вариантах осуществления необходимым является способствовать гетеродимеризации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, таким образом, чтобы получение маскированного цитокина в его правильной гетеродимерной форме осуществлялось эффективно. Таким образом, одна или более аминокислотных модификаций могут осуществляться в отношении первого домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни, и одна или более аминокислотных модификаций могут осуществляться в отношении второго домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни, с применением любой стратегии, доступной из уровня техники, в том числе любой стратегии, описанной в Klein et al. (2012), MAbs, 4(6): 653-663. Иллюстративные стратегии и модификации подробно описаны ниже.

#### **Подход «выступы-во-впадины»**

Одна стратегия для способствования гетеродимеризации двух разных доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой подход, обозначаемый термином «выступы-во-впадины».

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин содержит первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, каждый из которых содержит СНЗ-домен. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни,

содержащий СНЗ-домен, представляет собой полипептид тяжелой цепи или его фрагмент (например, Fc-домен или его фрагмент). СНЗ-домены двух доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, можно изменять с помощью технологии «выступы-во-впадины», которая подробно описана с несколькими примерами, например, в WO 1996/027011; Ridgway, J.B. et al, *Protein Eng.* (1996) 9(7): 617-621; Merchant, A.M., et al, *Nat. Biotechnol.* (1998) 16(7): 677-681. См. также Klein et al. (2012), *MAbs*, 4(6): 653-663. С применением способа «выступ-во-впадины» поверхности взаимодействия двух СНЗ-доменов изменяют для повышения степени гетеродимеризации двух доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, содержащих два измененных СНЗ-домена. Это происходит посредством введения объемного остатка в СНЗ-домен одного из доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, который действует в качестве «выступа». Затем для обеспечения места для расположения объемного остатка в другом домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, образуется «впадина», в которой можно разместить выступ. Любой из измененных СНЗ-доменов может являться «выступом», в то время как другой может являться «впадиной». Введение дисульфидного мостика дополнительно стабилизирует гетеродимеры (Merchant, A.M., et al, *Nat. Biotechnol.* (1998) 16(7); Atwell, S., et al, *J. Mol. Biol.* (1997) 270(1): 26-35), а также повышает выход.

Сообщалось, что значения выхода гетеродимеризации выше 97% могут достигаться посредством введения мутаций S354C и T366W в тяжелую цепь с получением «выступа» и посредством введения мутаций Y349C, T366S, L368A и Y407V в тяжелую цепь с получением «впадины» (нумерация остатков в соответствии с системой нумерации EU по Kabat). Carter et al. (2001), *J. Immunol. Methods*, 248: 7-15; Klein et al. (2012), *MAbs*, 4(6): 653-663.

В некоторых вариантах осуществления, предусматривающих первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит полипептид тяжелой цепи или его часть (например, Fc-домен или его фрагмент), которые содержат аминокислотные мутации S354C и T366W (пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит полипептид тяжелой цепи или его часть (например, Fc-домен или его фрагмент), которые содержат аминокислотные мутации Y349C, T366S, L368A и Y407V (пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat). В некоторых вариантах осуществления, предусматривающих первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит полипептид тяжелой цепи или его часть (например, Fc-домен или его фрагмент), которые содержат аминокислотные мутации Y349C, T366S, L368A и Y407V (пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит полипептид тяжелой цепи или его часть (например, Fc-домен или его фрагмент), которые содержат аминокислотные

мутации S354C и T366W (пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat).

Дополнительные примеры замен, которые можно осуществлять для образования выступов и впадин, включают таковые, описанные в US20140302037A1, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления любые из следующих аминокислотных замен можно осуществлять в отношении первого домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни («первого домена»), и спаренного второго домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни («второго домена»), каждый из которых содержит Fc-домен: (a) Y407T в первом домене и T366Y во втором домене; (b) Y407A в первом домене и T366W во втором домене; (c) F405A в первом домене и T394W во втором домене; (d) F405W в первом домене и T394S во втором домене; (e) Y407T в первом домене и T366Y во втором домене; (f) T366Y и F405A в первом домене и T394W и Y407T во втором домене; (g) T366W и F405W в первом домене и T394S и Y407A во втором домене; (h) F405W и Y407A в первом домене и T366W и T394S во втором домене или (i) T366W в первом домене и T366S, L368A и Y407V во втором домене, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления любые из следующих аминокислотных замен можно осуществлять в отношении первого домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни («первого домена»), и спаренного второго домена, обеспечивающего увеличение периода полужизни («второго домена»), каждый из которых содержит Fc-домен: (a) Y407T во втором домене и T366Y в первом домене; (b) Y407A во втором домене и T366W в первом домене; (c) F405A во втором домене и T394W в первом домене; (d) F405W во втором домене и T394S в первом домене; (e) Y407T во втором домене и T366Y в первом домене; (f) T366Y и F405A во втором домене и T394W и Y407T в первом домене; (g) T366W и F405W во втором домене и T394S и Y407A в первом домене; (h) F405W и Y407A во втором домене и T366W и T394S в первом домене или (i) T366W во втором домене и T366S, L368A и Y407V в первом домене, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В вариантах осуществления, предусматривающих первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, каждый из которых содержит Fc-домен, любые из гетеродимеризующих изменений, описанных в данном документе, могут применяться в Fc-доменах для способствования гетеродимеризации любого из маскированных цитокинов, описанных в данном документе.

#### 1.5 Иллюстративные маскированные цитокины

В маскированных цитокинах по настоящему изобретению можно комбинировать цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, описанные в любой части данного документа; маскирующий компонент, описанный в любой части данного документа; первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, описанные в

любой части данного документа, и расщепляемые и нерасщепляемые линкеры, описанные в любой части данного документа.

Кроме того, в варианте осуществления любая конкретная последовательность, раскрытая в данном документе, может необязательно содержать дополнительные аминокислотные замены, например, одну, две или три замены. В другом варианте осуществления последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 90%, предпочтительно 95%, более предпочтительно 99% гомологией по отношению к любой конкретной последовательности, раскрытой в данном документе для домена маскированных цитокинов, также охватываются настоящим изобретением.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий

увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A)

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер

содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 10 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 13 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 9 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит SEQ ID NO: 12 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 23.

## 2. ПРОДУКТ РАСЩЕПЛЕНИЯ

В данном документе предусмотрен продукт расщепления «гетеродимерных» маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе.

Маскированные цитокины IL-2, описанные в данном документе, содержат расщепляемый линкер. После протеолитического расщепления расщепляемого линкера в сайте расщепления образуется продукт расщепления, содержащий цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент. Цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент в продукте расщепления являются активированными, поскольку они больше не являются маскированными маскирующим компонентом. Таким образом, цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент в продукте расщепления способны связываться с целевым белком.

Окружение опухолевых клеток является сложным и может содержать множество разных протеаз. Таким образом, конкретный сайт, в котором указаный расщепляемый пептид в пределах маскированного цитокина IL-2 будет расщепляться в окружении опухолевых клеток, может варьировать между типами опухоли, между пациентами с одним и тем же типом опухоли и даже между продуктами расщепления, образующимися в одной и той же опухоли. Более того, даже после расщепления дополнительная модификация исходного продукта расщепления, например, посредством удаления одной или двух концевых аминокислот, может осуществляться посредством дополнительного действия протеаз в окружении опухолевых клеток. Таким образом, после введения маскированного цитокина, описанного в данном документе, может ожидать образование распределения продуктов расщепления в окружении опухолевых клеток пациента.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления, способный связываться с

IL-2R, при этом продукт расщепления содержит цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, получаемые посредством протеолитического расщепления расщепляемого пептида в маскированном цитокине IL-2, как описано в любой части данного документа.

Также в данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-2, где продукт расщепления способен связываться с IL-2R, при этом продукт расщепления содержит цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, определенные в любой части данного документа. Также в данном документе предусмотрено распределение продуктов расщепления, которые получены или которые можно получить из одной структуры маскированного цитокина IL-2, где каждый продукт расщепления в пределах распределения продуктов расщепления (i) способен связываться с IL-2R и (ii) содержит цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, определенные в любой части данного документа.

Также в данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-2, где продукт расщепления способен связываться с IL-2R, при этом продукт расщепления содержит полипептид, характеризующийся формулой 3:

**PCP-SD-C**

(3),

где PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида; SD представляет собой спейсерный домен, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления характеризуется аминокислотной последовательностью с по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-2 под SEQ ID NO: 2.

В данном документе дополнительно предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-2, где продукт расщепления способен связываться с IL-2R, при этом продукт расщепления предусматривает гетеродимер белка, содержащий:

первую полипептидную цепь, содержащую первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и

вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, характеризующийся формулой 5:

**HL2-L2-C**

(5),

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; L2 представляет собой нерасщепляемый линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, и где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. Также в данном документе предусмотрено распределение продуктов расщепления, которые получены или которые можно получить из одной структуры маскированного цитокина IL-2, где каждый продукт расщепления в пределах распределения продуктов расщепления (i) способен связываться с IL-2R и (ii)

предусматривает гетеродимер белка, содержащий:

первую полипептидную цепь, содержащую первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и

вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, характеризующийся формулой 5:

**HL2-L2-C**

(5),

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; L2 представляет собой нерасщепляемый линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, и где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни.

В данном документе дополнительно предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-2, где продукт расщепления способен связываться с IL-2R, при этом продукт расщепления предусматривает гетеродимер белка, содержащий:

первую полипептидную цепь, содержащую полипептид, характеризующийся формулой 4:

**HL1-SD-PCP**

(4),

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; SD представляет собой спейсерный домен, и PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида, и

вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, характеризующийся формулой 5:

**HL2-L2-C**

(5),

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; L2 представляет собой нерасщепляемый линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, и

где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни.

В пределах продукта расщепления маскирующий компонент, домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, линкеры, спейсерные домены и тип ассоциации между первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, могут представлять собой любые из таковых, описанных в данном документе, и любую комбинацию таковых, описанных в данном документе.

Местоположение расщепляемого пептида определяет структуру получаемого продукта расщепления, содержащего цитокин IL-2.

Выражение «часть протеолитически расщепляемого пептида» относится к части

исходной последовательности протеолитически расщепляемого пептида после осуществления расщепления в сайте расщепления. После расщепления дополнительная модификация исходного продукта расщепления, например, посредством удаления одной или двух концевых аминокислот, может также осуществляться посредством дополнительного действия протеаз в окружении опухолевых клеток. Таким образом, продукты расщепления в пределах распределения продуктов расщепления, которые могут образовываться в окружении опухолевых клеток пациента после введения маскированного цитокина, могут вообще не содержать части протеолитически расщепляемого пептида.

В некоторых вариантах осуществления «часть» относится к 1 аминокислоте, 2 аминокислотам, 3 аминокислотам, 4 аминокислотам, 5 аминокислотам или 6 аминокислотам исходной последовательности протеолитически расщепляемого пептида. В некоторых вариантах осуществления «часть» относится к 2 аминокислотам исходной последовательности протеолитически расщепляемого пептида. В некоторых вариантах осуществления «часть» относится к 3 аминокислотам исходной последовательности протеолитически расщепляемого пептида. В некоторых вариантах осуществления «часть» относится к 4 аминокислотам исходной последовательности протеолитически расщепляемого пептида.

В некоторых вариантах осуществления длина «части» протеолитически расщепляемого пептида составляет 3-6 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина «части» протеолитически расщепляемого пептида составляет 3 или 4 аминокислоты.

Сайты расщепления для расщепляемых линкеров, раскрытых в данном документе, раскрыты ниже:

SEQ ID NO:	Последовательность (* обозначает сайт расщепления в пределах расщепляемого пептида)
24	MPYD*LYHP
25	DSGG*FMLT
26	HEQ*LTV
27	RAAA*VKSP
28	VPLS*LY
118	DLLA*VVAAS
119	ISSGLL*SG*RS

Исключительно в качестве примера, в вышеуказанной таблице \* обозначает известный или установленный в результате эксперимента сайт расщепления протеазой в пределах расщепляемого пептида.

Соответственно, в данном документе раскрыт продукт расщепления любого из маскированных цитокинов, раскрытых в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит



аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137.

% гомологии аминокислотной последовательности этих продуктов расщепления со зрелым IL-2 под SEQ ID NO: 2 показан в таблице 1 ниже.

**Таблица 1**

<b>Описание</b>	<b>% гомологии со зрелым IL-2 под SEQ ID NO: 2</b>
Продукт расщепления АК168 («АК168СР»)	91,4
Продукт расщепления АК191 1 («АК191СР»)	91,4
Продукт расщепления АК197 («АК197СР»)	92,1
Продукт расщепления АК203 3 («АК203СР»)	91,4
Продукт расщепления АК209 («АК209СР»)	92,8
Зрелый IL-2 (SEQ ID NO: 2)	100

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, характеризующейся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 136, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, характеризующейся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, характеризующейся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 139, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью,

характеризующейся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, характеризующейся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 141, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, характеризующейся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, характеризующейся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 143, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, характеризующейся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 142.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 136, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 139, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 141, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 143, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 142.

### 3. АНАЛИЗЫ СВЯЗЫВАНИЯ

Сила или аффинность взаимодействий при иммунологическом связывании, как, например, между цитокином или его функциональным фрагментом и партнером по связыванию (например, целевым белком, таким как рецептор цитокина), по отношению к которому цитокин или его функциональный фрагмент являются специфичными, могут

выражаться в виде константы диссоциации ( $K_d$ ) взаимодействия, где более низкая  $K_d$  соответствует более высокой аффинности. Связывание цитокина IL-2 с рецептором цитокина IL-2 (например, IL-2R или его компонентом, таким как IL-2R $\alpha$ , IL-2R $\beta$ , IL-2R $\gamma$  или их комбинации) может выражаться в виде  $K_d$ . В некоторых вариантах осуществления взаимодействия при иммунологическом связывании происходят между маскированным цитокином (в присутствии или в отсутствие протеазы) и целевым белком, таким как рецептор цитокина. В контексте связывания цитокина IL-2 целевой белок может представлять собой IL-2R (содержащий цепи IL-2R $\alpha$ , IL-2R $\beta$  и IL-2R $\gamma$ ), цепь IL-2R $\alpha$ , цепь IL-2R $\beta$  или димерный комплекс IL-2R $\alpha/\beta$ . Свойства иммунологического связывания белков могут количественно определяться с применением способов, хорошо известных из уровня техники. Например, один способ включает измерение показателей скорости образования и диссоциации комплекса рецептор цитокина (например, IL-2R)/цитокин (например, IL-2), где данные показатели скорости зависят от показателей концентрации партнеров комплекса, аффинности взаимодействия и геометрических параметров, которые в равной степени влияют на скорость в обоих направлениях. Как «константа скорости ассоциации» ( $K_{on}$ ), так и «константа скорости диссоциации» ( $K_{off}$ ) могут определяться посредством расчета показателей концентрации и фактических показателей скорости ассоциации и диссоциации. Соотношение  $K_{off}/K_{on}$  обеспечивает сокращение всех параметров, не относящихся к аффинности, и равняется константе диссоциации  $K_d$ . См. Davies et al., *Annual Rev Biochem.* 59:439-473, (1990).

В некоторых аспектах маскированный цитокин, описанный в данном документе, связывается с целевым белком с приблизительно такой же или более высокой аффинностью после расщепления протеазой по сравнению с исходным цитокином, который содержит маскирующий компонент, но не содержит расщепляемый пептид. Целевой белок может представлять собой любой рецептор цитокина. В некоторых вариантах осуществления целевой белок представляет собой IL-2R (содержащий цепи IL-2R $\alpha$ , IL-2R $\beta$  и IL-2R $\gamma$ ). В некоторых вариантах осуществления целевой белок представляет собой IL-2R $\alpha$ . В некоторых вариантах осуществления целевой белок представляет собой IL-2R $\beta$ . В некоторых вариантах осуществления целевой белок представляет собой димерный комплекс IL-2R $\alpha/\beta$ .

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, который не содержит расщепляемого пептида в линкере, характеризуется константой диссоциации ( $K_d$ ) с целевым белком, составляющей  $\leq 1$  М,  $\leq 150$  нМ,  $\leq 100$  нМ,  $\leq 50$  нМ,  $\leq 10$  нМ,  $\leq 1$  нМ,  $\leq 0,1$  нМ,  $\leq 0,01$  нМ или  $\leq 0,001$  нМ (например,  $10^{-8}$  М или меньше, например, от  $10^{-8}$  М до  $10^{-13}$  М, например, от  $10^{-9}$  М до  $10^{-13}$  М). В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, который содержит расщепляемый пептид в линкере, характеризуется константой диссоциации ( $K_d$ ) с целевым белком, составляющей  $\leq 1$  М,  $\leq 150$  нМ,  $\leq 100$  нМ,  $\leq 50$  нМ,  $\leq 10$  нМ,  $\leq 1$  нМ,  $\leq 0,1$  нМ,  $\leq 0,01$  нМ или  $0,001$  нМ (например,  $10^{-8}$  М или меньше, например от  $10^{-8}$  М до  $10^{-13}$  М, например, от  $10^{-9}$  М до  $10^{-13}$  М), до расщепления

протеазой. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, который содержит расщепляемый пептид в линкере, характеризуется константой диссоциации ( $K_d$ ) с целевым белком, составляющей  $\leq 1 \text{ M}$ ,  $\leq 150 \text{ нМ}$ ,  $\leq 100 \text{ нМ}$ ,  $\leq 50 \text{ нМ}$ ,  $\leq 10 \text{ нМ}$ ,  $\leq 1 \text{ нМ}$ ,  $\leq 0,1 \text{ нМ}$ ,  $\leq 0,01 \text{ нМ}$  или  $\leq 0,001 \text{ нМ}$  (например,  $10^{-8} \text{ M}$  или меньше, например, от  $10^{-8} \text{ M}$  до  $10^{-13} \text{ M}$ , например, от  $10^{-9} \text{ M}$  до  $10^{-13} \text{ M}$ ), после расщепления протеазой. В некоторых вариантах осуществления цитокин или его функциональный фрагмент из маскированного цитокина, предусмотренного в данном документе, характеризуются константой диссоциации ( $K_d$ ) с маскирующим компонентом из маскированного цитокина, составляющей  $\geq 500 \text{ M}$ ,  $\geq 250 \text{ M}$ ,  $\geq 200 \text{ M}$ ,  $\geq 150 \text{ M}$ ,  $\geq 100 \text{ M}$ ,  $\geq 50 \text{ M}$ ,  $\geq 10 \text{ M}$ ,  $\geq 1 \text{ M}$ ,  $\geq 500 \text{ нМ}$ ,  $\geq 250 \text{ нМ}$ ,  $\geq 150 \text{ нМ}$ ,  $\geq 100 \text{ нМ}$ ,  $\geq 50 \text{ нМ}$ ,  $\geq 10 \text{ нМ}$ ,  $\geq 1 \text{ нМ}$ ,  $\geq 0,1 \text{ нМ}$ ,  $\geq 0,01 \text{ нМ}$  или  $\geq 0,001 \text{ нМ}$ . В некоторых вариантах осуществления цитокин или его функциональный фрагмент из маскированного цитокина, предусмотренного в данном документе, характеризуются константой диссоциации ( $K_d$ ), которая составляет от приблизительно  $200 \text{ M}$  до приблизительно  $50 \text{ нМ}$ , например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $175 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $150 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $125 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $100 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $75 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $50 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $25 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $5 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $1 \text{ M}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $750 \text{ нМ}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $500 \text{ нМ}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $250 \text{ нМ}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $150 \text{ нМ}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $100 \text{ нМ}$ , приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $75 \text{ нМ}$  или приблизительно или по меньшей мере приблизительно  $50 \text{ нМ}$ . Анализы для оценки аффинности связывания хорошо известны из уровня техники.

В некоторых аспектах предусмотрены маскированные цитокины, которые демонстрируют необходимый коэффициент окклюзии. Используемый в данном документе термин «коэффициент окклюзии» относится к соотношению (а) максимального выявленного уровня параметра при первой группе условий и (б) минимального выявленного уровня данного параметра при второй группе условий. В контексте маскированного полипептида IL-2 коэффициент окклюзии относится к соотношению (а) максимального выявленного уровня связывания целевого белка (например, белка IL-2R) с маскированным полипептидом IL-2 в присутствии по меньшей мере одной протеазы, способной к расщеплению расщепляемого пептида маскированного полипептида IL-2, и (б) минимального выявленного уровня связывания целевого белка (например, белка IL-2R) с маскированным полипептидом IL-2 в отсутствие протеазы. Таким образом, коэффициент окклюзии для маскированного цитокина можно рассчитать посредством деления EC50 маскированного цитокина до расщепления на EC50 маскированного цитокина после

расщепления. Коэффициент окклюзии маскированного цитокина также можно рассчитать в виде соотношения константы диссоциации маскированного цитокина до расщепления протеазой и константы диссоциации маскированного цитокина после расщепления протеазой. В некоторых вариантах осуществления более высокий коэффициент окклюзии для маскированного цитокина указывает на то, что связывание целевого белка маскированным цитокином происходит в большей степени (например, происходит преимущественно) в присутствии протеазы, способной к расщеплению расщепляемого пептида маскированного цитокина, чем в отсутствие протеазы.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены маскированные цитокины с оптимальным коэффициентом окклюзии. В некоторых вариантах осуществления оптимальный коэффициент окклюзии маскированного цитокина указывает на то, что маскированный цитокин обладает необходимыми свойствами, применимыми для способов или композиций, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, демонстрирует оптимальный коэффициент окклюзии, составляющий от приблизительно 2 до приблизительно 10000, например от приблизительно 80 до приблизительно 100. В дополнительном варианте осуществления любого из маскированных цитокинов, предусмотренных в данном документе, коэффициент окклюзии составляет от приблизительно 2 до приблизительно 7500, от приблизительно 2 до приблизительно 5000, от приблизительно 2 до приблизительно 2500, от приблизительно 2 до приблизительно 2000, от приблизительно 2 до приблизительно 1000, от приблизительно 2 до приблизительно 900, от приблизительно 2 до приблизительно 800, от приблизительно 2 до приблизительно 700, от приблизительно 2 до приблизительно 600, от приблизительно 2 до приблизительно 500, от приблизительно 2 до приблизительно 400, от приблизительно 2 до приблизительно 300, от приблизительно 2 до приблизительно 200, от приблизительно 2 до приблизительно 100, от приблизительно 2 до приблизительно 50, от приблизительно 2 до приблизительно 25, от приблизительно 2 до приблизительно 15, от приблизительно 2 до приблизительно 10, от приблизительно 5 до приблизительно 10, от приблизительно 5 до приблизительно 15, от приблизительно 5 до приблизительно 20, от приблизительно 10 до приблизительно 100, от приблизительно 20 до приблизительно 100, от приблизительно 30 до приблизительно 100, от приблизительно 40 до приблизительно 100, от приблизительно 50 до приблизительно 100, от приблизительно 60 до приблизительно 100, от приблизительно 70 до приблизительно 100, от приблизительно 80 до приблизительно 100 или от приблизительно 100 до приблизительно 1000. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, демонстрирует оптимальный коэффициент окклюзии, составляющий от приблизительно 2 до приблизительно 1000. Связывание маскированного полипептида IL-2 с целевым белком до расщепления и/или после расщепления протеазой можно определять с применением методик, хорошо известных из уровня техники, например, посредством ELISA.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент, описанный в

данном документе, связывается с цитокином или его функциональным фрагментом, описанными в данном документе, с аффинностью, более низкой, чем аффинность между цитокином или его функциональным фрагментом и целевым белком (например, рецептором цитокина). В определенных вариантах осуществления маскирующий компонент, предусмотренный в данном документе, связывается с цитокином или его функциональным фрагментом, описанными в данном документе, с константой диссоциации ( $K_d$ ), составляющей

$\geq 500 \text{ M}$ ,  $\geq 250 \text{ M}$ ,  $\geq 200 \text{ M}$ ,  $\geq 150 \text{ M}$ ,  $\geq 100 \text{ M}$ ,  $\geq 50 \text{ M}$ ,  $\geq 10 \text{ M}$ ,  $\geq 1 \text{ M}$ ,  $\geq 500 \text{ нМ}$ ,  $\geq 250 \text{ нМ}$ ,  $\geq 150 \text{ нМ}$ ,  $\geq 100 \text{ нМ}$ ,  $\geq 50 \text{ нМ}$ ,  $\geq 10 \text{ нМ}$ ,  $\geq 1 \text{ нМ}$ ,  $\geq 0,1 \text{ нМ}$ ,  $\geq 0,01 \text{ нМ}$  или  $\geq 0,001 \text{ нМ}$ .

#### 4. МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ С ВАРИАНТНЫМИ МАСКИРУЮЩИМИ КОМПОНЕНТАМИ

В данном документе предусмотрены маскированные цитокины с вариантными маскирующими компонентами.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, за счет чего обеспечивается снижение или предотвращение связывания цитокина IL или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между фрагментом IL-2 или его функциональным фрагментом и маскирующим компонентом присутствует протеолитически расщепляемый пептид.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотную замену в положении C122.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотную замену C122S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотную замену в положении C122 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотную замену C122S по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$ , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C122.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$ , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией C122S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотную замену в положении C168.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотную замену C168S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотную замену в положении C168 по

сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотную замену C168S по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$ , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C168.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$ , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C68S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотные замены в положениях C122 и C168.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотные замены C122S и C168S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотные замены в положениях C122 и C168 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислотные замены C122S и C168S по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-2R $\beta$  содержит аминокислоту из последовательности под SEQ ID NO: 5.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин, содержащий маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, тем самым снижая или предотвращая связывание цитокина IL-2 или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между цитокином IL-2 или его функциональным фрагментом и маскирующим компонентом присутствует протеолитически расщепляемый пептид, и маскирующий компонент представляет собой полипептид IL-2R $\beta$  или его функциональный фрагмент, определенные в любой части данного документа.

#### 4.1 «Гетеродимерные» маскированные цитокины

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит маскирующий компонент в первой полипептидной цепи и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент во второй полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 является таким, как описано в любой части данного документа. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 характеризуется формулами 6 (первая полипептидная цепь) и 5 (вторая полипептидная цепь), представленными ниже:

N' **HL1-L1-MM C'**

(6),

N° **HL2-L2-C** C'

(5),

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер или второй линкер содержат протеолитически расщепляемый пептид. В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, первый линкер, маскирующий фрагмент, второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, второй линкер и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент являются такими, как описано в любой части данного документа.

Было обнаружено, что расщепляемые пептиды, характеризующиеся аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118 или 119, демонстрируют высокую степень специфичности расщепления в окружении опухолевых клеток по сравнению с окружением неопухолевых клеток. Таким образом, эти расщепляемые пептиды можно успешно использовать в комбинации с вариантными маскирующими компонентами, раскрытыми в данном документе.

#### 4.2 «Линейные» маскированные цитокины

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, соединенные в одну полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит полипептидную цепь, характеризующуюся формулой 1:

N° **HL-L2-C-L1-MM** C'

(1),

где HL представляет собой домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит полипептидную цепь, характеризующуюся формулой 2:

N° **HL-L2-MM-L1-C** C'

(2),

где HL представляет собой домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид. В некоторых вариантах осуществления первый

линкер представляет собой расщепляемый линкер, описанный в любой части данного документа. В некоторых вариантах осуществления второй линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, описанный в любой части данного документа. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент являются такими, как описано в любой части данного документа. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (HL), содержит Fc-область антитела (т. е. C-концевую область тяжелой цепи иммуноглобулина) или ее фрагмент, содержащий димеризованные Fc-домены (HL1-HL2). Несмотря на то, что границы Fc-области тяжелой цепи иммуноглобулина могут варьировать, Fc-область тяжелой цепи IgG человека обычно определяется как простирающаяся от аминокислотного остатка в положении Cys226, или от Pro230, до ее карбокси-конца. В некоторых вариантах осуществления димеризованные Fc-домены антитела (HL1-HL2) содержат первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, описанные в любой части данного документа, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен или его фрагмент, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит второй Fc-домен или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления HL2 представляет собой компонент полипептидной цепи, и HL1 димеризован с HL2.

Было обнаружено, что расщепляемые пептиды, характеризующиеся аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118 или 119, демонстрируют высокую степень специфичности расщепления в окружении опухолевых клеток по сравнению с окружением неопухолевых клеток.

В некоторых вариантах осуществления HL2 представляет собой компонент полипептидной цепи, и HL1 димеризован с ним таким образом, что

первая полипептидная цепь содержит

N<sup>o</sup> **HL1 C'**,

и вторая полипептидная цепь содержит

N<sup>o</sup> **HL2-L2-MM-L1-C'**.

#### 4.3 Вариантные маскирующие компоненты

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент является таким, как описано в любой части данного документа. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ

ID NO: 4, с одной - четырьмя аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 4, с одной или двумя аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию C122S в аминокислотном положении 122 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C122S. В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию C168S в аминокислотном положении 168 по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 с мутацией C168S. В некоторых вариантах осуществления IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутации C122S и C168S по сравнению с IL-2R $\beta$  под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5.

#### 5. МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ С ВАРИАНТНЫМИ ДОМЕНАМИ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИМИ УВЕЛИЧЕНИЕ ПЕРИОДА ПОЛУЖИЗНИ

В данном документе предусмотрены маскированные цитокины с вариантными доменами, обеспечивающими увеличение периода полужизни.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, за счет чего обеспечивается снижение или предотвращение связывания цитокина IL или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между фрагментом IL-2 или его функциональным фрагментом и маскирующим компонентом присутствует протеолитически расщепляемый пептид.

В данном документе предусмотрен Fc-домен IgG1 или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену I253A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В данном документе предусмотрен Fc-домен IgG1 или его фрагмент, содержащие аминокислотные замены N297A и I253A, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

В данном документе предусмотрен димер, содержащий первую полипептидную последовательность, содержащую Fc-домен IgG1 или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену I253A, и вторую полипептидную последовательность, содержащую Fc-домен IgG1 или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену I253A.

В данном документе предусмотрен димер, содержащий первую полипептидную последовательность, содержащую Fc-домен IgG1 или его фрагмент, содержащие аминокислотные замены N297A и I253A, и вторую полипептидную последовательность, содержащую Fc-домен IgG1 или его фрагмент, содержащие аминокислотные замены

N297A и I253A.

В данном документе предусмотрен димер, содержащий первую полипептидную последовательность, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 10, и вторую полипептидную последовательность, содержащую последовательность под SEQ ID NO: 13.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин, содержащий маскирующий компонент, цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент и домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, тем самым снижая или предотвращая связывание цитокина IL-2 или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между цитокином IL-2 или его функциональным фрагментом и маскирующим компонентом присутствует протеолитически расщепляемый пептид, и домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит димеризованные Fc-домены IgG1, определенные в любой части данного документа.

#### 5.1 «Гетеродимерные» маскированные цитокины

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит маскирующий компонент в первой полипептидной цепи и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент во второй полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 является таким, как описано в любой части данного документа. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 характеризуется формулами 6 (первая полипептидная цепь) и 5 (вторая полипептидная цепь), представленными ниже:

N° **HL1-L1-MM C'**

(6),

N° **HL2-L2-C C'**

(5),

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер или второй линкер содержат протеолитически расщепляемый пептид. В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, первый линкер, маскирующий фрагмент, второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, второй линкер и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент являются такими, как описано в любой части данного документа.

Было обнаружено, что расщепляемые пептиды, характеризующиеся аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118 или 119, демонстрируют высокую степень специфичности расщепления в окружении опухолевых клеток по сравнению с окружением неопухолевых клеток.

#### 5.2 «Линейные» маскированные цитокины

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, соединенные в одну полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит полипептидную цепь, характеризующуюся формулой 1:

№ **HL-L2-C-L1-MM C'**

(1),

где HL представляет собой домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 содержит полипептидную цепь, характеризующуюся формулой 2:

№ **HL-L2-MM-L1-C C'**

(2),

где HL представляет собой домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент являются такими, как описано в любой части данного документа. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент является таким, как описано в любой части данного документа. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (HL), содержит Fc-область антитела (т. е. C-концевую область тяжелой цепи иммуноглобулина) или ее фрагмент, содержащие димеризованные Fc-домены (HL1-HL2). Несмотря на то, что границы Fc-области тяжелой цепи иммуноглобулина могут варьировать, Fc-область тяжелой цепи IgG человека обычно определяется как простирающаяся от аминокислотного остатка в положении Cys226, или от Pro230, до ее карбокси-конца. В некоторых вариантах осуществления димеризованные Fc-домены антитела (HL1-HL2) содержат первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, описанные в любой части данного документа, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен или его фрагмент, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит второй Fc-домен или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления HL2 представляет собой компонент полипептидной цепи, и HL1 димеризован с HL2.

В некоторых вариантах осуществления HL2 представляет собой компонент полипептидной цепи, и HL1 димеризован с ним таким образом, что

первая полипептидная цепь содержит

№ **HL1 C'**,

и вторая полипептидная цепь содержит  
N' HL2-L2-MM-L1-C C'.

Было обнаружено, что расщепляемые пептиды, характеризующиеся аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118 или 119, демонстрируют высокую степень специфичности расщепления в окружении опухолевых клеток по сравнению с окружением неопухолевых клеток. Таким образом, эти расщепляемые пептиды можно успешно использовать в комбинации с вариантными доменами, обеспечивающими увеличение периода полужизни, раскрытыми в данном документе.

### 5.3 Вариантные домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутации I253A, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутации I253A. В некоторых вариантах осуществления первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, получают из последовательности константной области тяжелой цепи гамма 1 иммуноглобулина IgG1 человека под SEQ ID NO: 6 («исходной последовательности») таким образом, что каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, содержат SEQ ID NO: 7 или ее фрагмент с одной или более аминокислотными модификациями. В некоторых вариантах осуществления первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, содержат SEQ ID NO: 7 с аминокислотными заменами, способствующими ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, в соответствии с подходом «выступ-во-впадину». В некоторых вариантах осуществления последовательность SEQ ID NO: 7 содержит мутации Y349C; T366S; L38A и Y407V (пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat), обеспечивающие образование «впадины» в первом домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, и мутации S354C и T366W (пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat), обеспечивающие образование «выступа» во втором домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни. В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, дополнительно содержит аминокислотную замену N297A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat. В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, дополнительно содержит аминокислотную замену I253A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat. В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, дополнительно содержит обе из аминокислотных замен

N297A и I253A, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat. В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с любой из аминокислотных последовательностей под любым из SEQ ID NO: 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с любой из аминокислотных последовательностей под любым из SEQ ID NO: 7, 11, 12 и 13.

## 6. ПОЛУЧЕНИЕ МАСКИРОВАННОГО ЦИТОКИНА IL-2

Маскированные цитокины, описанные в данном документе, получают с применением методик, доступных из уровня техники, иллюстративные способы которых описаны.

### 6.1 Получение антитела

Некоторые варианты осуществления маскированного цитокина IL-2 предусматривают антитело или его фрагмент. В следующих разделах представлено дополнительное подробное описание получения антител и фрагментов антител, их вариантов и производных, которые могут применяться в некоторых вариантах осуществления маскированного цитокина IL-2, предусмотренного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин находится в форме димера, полученного с помощью двух копий маскированного цитокина IL-2, которые ассоциированы посредством дисульфидных связей.

#### 1. Фрагменты антител

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает фрагменты антител. Фрагменты антител могут представлять собой любые фрагменты антител, такие как Fc-домен, часть тяжелой цепи, часть легкой цепи, Fab, Fv или scFv, помимо других фрагментов. Фрагменты антител можно получать традиционными способами, такими как ферментативное расщепление, или посредством рекомбинантных методик. В определенных обстоятельствах существуют преимущества в соединении фрагментов антител, а не целых антител, с маскированными цитокинами, описанными в данном документе. Обзор определенных фрагментов антител см. в Hudson et al. (2003) Nat. Med. 9:129-134.

Были разработаны различные методики для получения фрагментов антител. Традиционно данные фрагменты получали посредством протеолитического расщепления интактных антител (см., например, Morimoto et al., Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992); и Brennan et al., Science, 229:81 (1985)). Однако в настоящее время данные фрагменты можно получать непосредственно с помощью рекомбинантных клеток-хозяев. Все из фрагментов антител Fab, Fv и ScFv могут экспрессироваться в E. coli

и других типах клеток, таких как клетки НЕК293 и СНО, и секретироваться из них, обеспечивая таким образом возможность легкого получения больших количеств данных фрагментов. В качестве альтернативы фрагменты Fab-SH можно непосредственно извлекать из среды для культивирования и химически обеспечивать образование их пар с образованием фрагментов F(ab)<sub>2</sub> (Carter et al., Bio/Technology 10: 163-167 (1992)). Согласно другому подходу фрагменты F(ab)<sub>2</sub> можно выделять непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Фрагменты Fab и F(ab)<sub>2</sub> с увеличенным периодом полужизни *in vivo*, содержащие остатки эпитопа связывания FcRN/рецептора реутилизации, описаны в патенте США № 5869046. Другие методики для получения фрагментов антител для применения в маскированных цитокинах будут очевидны практикующему специалисту в данной области техники. В определенных вариантах осуществления маскированный цитокин содержит одноцепочечный фрагмент Fv (scFv). См. WO 93/16185; патенты США №№ 5571894 и 5587458. На основе scFv могут быть сконструированы слитые белки с получением продукта слияния эффекторного белка либо на amino-конце, либо на карбокси-конце scFv. См. Antibody Engineering, под ред. Воггебаеск, выше. Также в некоторых вариантах осуществления с маскированными цитокинами могут применяться бивалентные scFv, содержащие два scFv, соединенные посредством полипептидного линкера.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает линейное антитело (например, как описано в патенте США № 5641870) или одноцепочечный иммуноглобулин, содержащий последовательности тяжелой и легкой цепи антитела, соединенные посредством соответствующего линкера. Такие линейные антитела или иммуноглобулины могут быть моноспецифическими или биспецифическими. Такой одноцепочечный иммуноглобулин можно димеризовать с обеспечением таким образом сохранения структуры и видов активности, сходных с таковыми для антитела, которое изначально представляет собой тетрамер. Также в некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент могут представлять собой антитело, которое содержит одну переменную область тяжелой цепи и не содержит последовательность легкой цепи. Такое антитело называется однодоменным антителом (sdAb) или нанотелом. Данные антитела также охватываются понятием функционального фрагмента антитела по настоящему изобретению. Фрагменты антител можно соединять с маскированными цитокинами, описанными в данном документе, в соответствии с руководством, предусмотренным в данном документе.

## ***2. Гуманизированные антитела***

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает гуманизированные антитела или их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела могут представлять собой любые антитела, включая любой фрагмент антитела. Различные способы гуманизации антител, отличных от человеческих, известны из уровня техники. Например, гуманизированное антитело может содержать один или более аминокислотных остатков, введенных в него из донора, отличного от человека.

Данные аминокислотные остатки, отличные от человеческих, часто называют «импортными» остатками, которые, как правило, получают из «импортного» переменного домена. Гуманизацию можно выполнять главным образом согласно способу Уинтера (Jones et al. (1986) Nature 321:522-525; Riechmann et al. (1988) Nature 332:323-327; Verhoeven et al. (1988) Science 239:1534-1536), посредством замены последовательностей гиперпеременной области на соответствующие последовательности из антитела человека. Соответственно, такие «гуманизированные» антитела представляют собой химерные антитела (патент США № 4816567), где по сути менее чем интактный переменный домен человека был заменен на соответствующую последовательность от вида, отличного от человека. На практике гуманизированные антитела, как правило, представляют собой антитела человека, где некоторые остатки гиперпеременной области и возможно некоторые остатки FR заменены на остатки из аналогичных сайтов в антителах грызунов. Гуманизированные антитела можно соединять с маскированными цитокинами, описанными в данном документе, в соответствии с руководством, предусмотренным в данном документе.

### ***3. Антитела человека***

Антитела человека по некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения могут быть сконструированы посредством комбинирования последовательности(последовательностей) переменного домена Fv-клона, выбранной(выбранных) из библиотек фагового дисплея, полученных от человека, с известной(известными) последовательностью(последовательностями) константного домена человека. В качестве альтернативы моноклональные антитела человека по некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения могут быть получены гибридным способом, например, посредством применения клеток мыши, крысы, крупного рогатого скота (например, коровы) или кролика, например, для получения моноклональных антител человека. В некоторых вариантах осуществления антитела человека и моноклональные антитела человека могут представлять собой антитела, которые связываются с любым антигеном. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела человека по настоящему изобретению могут быть получены посредством иммунизации животного, отличного от человека, в организме которого содержатся локусы иммуноглобулина человека, с использованием целевого антигена и выделения антитела из организма иммунизированного животного или из клеток, полученных из организма иммунизированного животного. Примеры подходящих животных, отличных от человека, включают трансгенное или трансхромосомное животное, такое как HuMAb Mouse® (Medarex, Inc.), KM Mouse®, «мыши TC» и Xenomouse™. См., например, Lonberg, et al. (1994) Nature 368: 856-859; Fishwild, D. et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851; WO 2002/43478; патенты США №№ 5939598; 6075181; 6114598; 6150584; 6162963 и Tomizuka et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727.

[0420] Линии клеток миеломы человека и гетеромиеломы мыши-человека для получения моноклональных антител человека описаны, например, в Kozbor J. Immunol.,

133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, стр. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., Нью-Йорк, 1987 г.); и Voerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991). Антитела человека можно соединять с маскированными цитокинами, описанными в данном документе, в соответствии с руководством, предусмотренным в данном документе.

#### ***4. Биспецифические антитела***

Биспецифические антитела представляют собой моноклональные антитела, которые характеризуются специфичностью связывания в отношении по меньшей мере двух разных антигенов. В определенных вариантах осуществления биспецифические антитела представляют собой человеческие или гуманизированные антитела. В некоторых вариантах осуществления одна из специфичностей связывания предназначена для первого антигена, и другая специфичность связывания предназначена для второго антигена, которые могут представлять собой либо два разных эпитопа на том же целевом белке, либо два разных эпитопа на двух разных целевых белках. Биспецифические антитела можно также применять для направленной доставки цитотоксических средств к клеткам, которые экспрессируют первый антиген и/или второй антиген. Биспецифические антитела можно также применять для рекрутирования клеток, таких как Т-клетки или естественные клетки-киллеры, для уничтожения определенных клеток, например раковых клеток. Биспецифические антитела можно получать в виде полноразмерных антител или фрагментов антител (например, биспецифических антител F(ab')<sub>2</sub>). Биспецифические антитела можно соединять с маскированными цитокинами, описанными в данном документе, в соответствии с руководством, предусмотренным в данном документе.

Способы получения биспецифических антител известны из уровня техники. См. Milstein и Cuello, *Nature*, 305: 537 (1983), WO 93/08829, опубликованную 13 мая 1993 года, Traunecker et al., *EMBO J.*, 10: 3655 (1991); Kontermann и Brinkmann, *Drug Discovery Today*, 20(7):838-847. Подробную информацию по получению биспецифических антител см., например, в Suresh et al., *Methods in Enzymology*, 121:210 (1986). Биспецифические антитела включают поперечносшитые или «гетероконъюгатные» антитела. Например, одно из антител в гетероконъюгате может образовывать пару с авидином, второе - с биотином. Гетероконъюгатные антитела можно получать с применением любого удобного способа поперечного сшивания. Подходящие средства для поперечного сшивания хорошо известны из уровня техники и раскрыты в патенте США № 4676980 вместе с рядом методик поперечного сшивания.

#### ***5. Однодоменные антитела***

В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело соединено с маскированным цитокином в соответствии с руководством, предусмотренным в данном документе. Однодоменное антитело может представлять собой любое антитело. Однодоменное антитело представляет собой одну полипептидную цепь, содержащую целый переменный домен тяжелой цепи антитела или его часть или целый переменный домен легкой цепи антитела или его часть. В определенных вариантах осуществления

однодоменное антитело представляет собой однодоменное антитело человека (Domantis, Inc., Уолтем, Массачусетс; см., например, патент США № 6248516 В1). В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело состоит из целого варибельного домена тяжелой цепи антитела или его части. В некотором варианте осуществления однодоменное антитело представляет собой антитело, полученное от представителя семейства верблюдовых, полученное посредством иммунизации представителя семейства верблюдовых с помощью целевого антигена. В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело представляет собой антитело, полученное от акулы, полученное посредством иммунизации акулы с помощью целевого антигена. В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело представляет собой нанотело (см., например, WO 2004041865A2 и US20070269422A1).

#### **6. Варианты антител**

В некоторых вариантах осуществления предусмотрена(предусмотрены) модификация(модификации) аминокислотной последовательности антител или их фрагментов, описанных в данном документе. Например, необходимым может являться улучшение аффинности связывания FcRn и/или рН-зависимой аффинности связывания FcRn антитела. Также необходимым может являться способствование гетеродимеризации тяжелых цепей антитела посредством введения определенных аминокислотных модификаций. Способы для способствования гетеродимеризации цепей антитела, в том числе модификации, которые можно осуществлять для облегчения гетеродимеризации, описаны в Klein et al. (2012), MAbs, 4(6): 653-663.

Варианты аминокислотной последовательности антитела можно получать посредством введения соответствующих изменений в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или посредством синтеза пептида. Такие модификации включают, например, делеции, и/или вставки, и/или замены остатков в пределах аминокислотной последовательности антитела. Чтобы добиться получения конечной конструкции, может осуществляться любая комбинация делеции, вставки и замены, при условии, что конечная конструкция обладает необходимыми характеристиками. Аминокислотные изменения можно вводить в аминокислотную последовательность антитела субъекта во время получения последовательности.

Применимый способ идентификации определенных остатков или областей антитела, которые являются предпочтительными участками для мутагенеза, называется «аланиновым сканирующим мутагенезом», как описано в Cunningham и Wells (1989) Science, 244:1081-1085. Здесь, остаток или группа целевых остатков идентифицируются (например, заряженные остатки, такие как arg, asp, his, lys и glu) и замещаются нейтральной или отрицательно заряженной аминокислотой (например, аланином или полиаланином) для воздействия на взаимодействие аминокислот с антигеном. Те аминокислотные положения, которые демонстрируют функциональную восприимчивость к заменам, затем корректируют посредством введения дополнительных или других вариантов в участках замены или вместо них. Таким образом, несмотря на то, что сайт для введения вариации

аминокислотной последовательности является predetermined, нет необходимости в непосредственной predeterminedности природы мутации. Например, для анализа характеристики мутации в заданном сайте в целевом кодоне или целевой области проводят аланин-сканирующий или случайный мутагенез, и экспрессированные иммуноглобулины подвергают скринингу в отношении необходимой активности.

Вставки в аминокислотную последовательность предусматривают последовательности, слитые с амино-концом и/или карбокси-концом, длина которых находится в диапазоне от одного остатка до полипептидов, содержащих сто или больше остатков, а также вставки одного или нескольких аминокислотных остатков внутри последовательности. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым метионильным остатком. Другие варианты вставок в молекулу антитела включают слияние N- или C-конца антитела с ферментом или полипептидом, которое обеспечивает увеличение периода полужизни антитела в сыворотке крови.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин модифицируют для устранения, снижения уровня расщепления протеазой около шарнирной области или препятствования этому иным путем. Согласно общему определению «шарнирная область» IgG содержит E216 и заканчивается в положении P230 IgG1 человека в соответствии с EU-индексом по Kabat, однако с функциональной точки зрения может считаться, что гибкая часть цепи включает дополнительные остатки, называемые верхней и нижней областями шарнирной области, например, от E216 до G237 (Roux et al., 1998 J Immunol 161:4083), и нижняя шарнирная область упоминается как остатки 233-239 Fc-области, к которым в целом относилось связывание FcγR. Модификации любого из маскированных цитокинов, описанных в данном документе, могут осуществляться, например, согласно способам, описанным в US 20150139984A1, которая включена в данный документ посредством ссылки, а также посредством включения любой из модификаций, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления мутации FcRn, которые улучшают фармакокинетику, включают без ограничения M428L, T250Q/M428L, M252Y/S254T/T256E, P257I/N434H, D376V/N434H, P257I/Q3111, N434A, N434W, M428L/N434S, V259I/V308F, M252Y/S254T/T256E, V259I/V308F/M428L, T307Q/N434A, T307Q/N434S, T307Q/E380A/N434A, V308P/N434A, N434H, V308P. В некоторых вариантах осуществления такие мутации обеспечивают усиление связывания антитела с FcRn при низком значении pH, однако не изменяют аффинность антитела при нейтральном значении pH.

В определенных вариантах осуществления антитело или его фрагмент изменены для повышения или снижения степени гликозилирования антитела. Гликозилирование полипептидов, как правило, является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное относится к присоединению углеводного компонента к боковой цепи аспарагинового остатка. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, за исключением пролина, представляют собой

последовательности распознавания для ферментативного присоединения углеводного компонента к боковой цепи аспарагина. Таким образом, наличие любой из данных трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. О-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров, представляющих собой N-ацетилгалактозамин, галактозу, или ксилозу, к гидроксиминокислоте, наиболее часто к серину или треонину, хотя также могут применяться 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

Добавление или делеция сайтов гликозилирования в маскированном цитокине без труда осуществляются посредством изменения аминокислотной последовательности таким образом, что создается или удаляется один или более из вышеописанных трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение можно также осуществлять посредством добавления, делеции или замены одного или более сериновых или треониновых остатков в последовательности исходного антитела (для сайтов О-связанного гликозилирования).

В случае если антитело или его фрагмент содержат Fc-область, углевод, присоединенный к ним, может быть изменен. Например, антитела со зрелой углеводной структурой, в которой отсутствует фукоза, присоединенная к Fc-области антитела, описаны в заявке на патент США № US 2003/0157108 (Presta, L.). См. также US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Антитела с N-ацетилглюкозамином (GlcNAc) в точках ветвления в углеводе, присоединенном к Fc-области антитела, упоминаются в WO 2003/011878, Jean-Mairet et al. и патенте США № 6602684, Umana et al. Об антителах с по меньшей мере одним остатком галактозы в олигосахариде, присоединенном к Fc-области антитела, сообщается в WO 1997/30087, Patel et al. См. также WO 1998/58964 (Raju, S.) и WO 1999/22764 (Raju, S.), касающиеся антител с измененным углеводом, присоединенным к их Fc-области. См. также US 2005/0123546 (Umana et al.) в отношении антигенсвязывающих молекул с модифицированным гликозилированием.

В определенных вариантах осуществления вариант гликозилирования предусматривает Fc-область, где углеводная структура, присоединенная к Fc-области, не содержит фукозу или характеризуется сниженным содержанием фукозы. Такие варианты характеризуются улучшенной функцией ADCC. Fc-область в своем составе необязательно дополнительно содержит одну или более аминокислотных замен, что обеспечивает дополнительное улучшение ADCC, например, замены в положениях 298, 333 и/или 334 Fc-области (нумерация остатков Eu). Примеры публикаций, связанных с «дефукозилированными» или «фукозодефицитными» антителами, включают US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO 2005/053742; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). Примеры линий клеток, продуцирующих дефукозилированные антитела, включают клетки CHO Lee 13, дефицитные в отношении фукозилирования белка (Ripka et

al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); заявка на патент США № US 2003/0157108 A1, Presta, L и WO 2004/056312 A1, Adams et al., особенно в примере 11), и линии клеток с нокаутом генов, такие как клетки CHO с нокаутом гена альфа-1,6-фукозилтрансферазы, FUT8 (Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)), и клетки со сверхэкспрессией (31,4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III (GnT-III) и п-маннозидазы II (ManII) в комплексе Гольджи.

В любом из вариантов осуществления в данном документе маскированный цитокин может быть сконструирован для обеспечения улучшения антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксической (ADCC) активности. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин можно получать в линии клеток, характеризующейся нокаутом гена альфа-1,6-фукозилтрансферазы (Fut8). В некоторых вариантах осуществления клетки-хозяева модифицируют таким образом, чтобы они характеризовались сниженной собственной активностью альфа-1,6-фукозилирования. Примеры способов модифицирования путей фукозилирования в клетках-хозяевах млекопитающих можно найти, например, в Yamane-Ohnuki и Satoh, MAb, 1(3): 230-236 (2009), содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Примеры способов и композиций для частичной или полной инактивации экспрессии гена FUT8 можно найти, например, в публикациях заявок на патент США № 20160194665A 1; WO 2006133148A2, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин получают в варианте Lec13 клеток CHO (см., например, Shields et al., J. Biol. Chem., 277(30):26733-40 (2002)) или линии клеток YB2/0, характеризующейся сниженной активностью FUT8 (см., например, Shinkawa et al., J. Biol. Chem., 278(5): 3466-73 (2003)). В некоторых вариантах осуществления может быть введена малая интерферирующая РНК (siRNA), направленная в отношении генов, имеющих отношение к альфа-1,6-фукозилированию (см., например, Mori et al., Biotechnol. Bioeng. 88(7): 901-908 (2004); Imai-Nishiya et al., BMC Biotechnol. 7: 84 (2007); Omasa et al., J. Biosci. Bioeng., 106(2): 168-173 (2008)). В некоторых дополнительных вариантах осуществления маскированный цитокин можно получать в линии клеток со сверхэкспрессией [31,4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III (GnT-III). В дополнительных вариантах осуществления линия клеток дополнительно характеризуется сверхэкспрессией п-маннозидазы II (ManII) в комплексе Гольджи. В некоторых из вариантов осуществления в данном документе маскированный цитокин может содержать по меньшей мере одну аминокислотную замену в Fc-области, которая обеспечивает улучшение ADCC-активности.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин изменяют для улучшения его периода полужизни в сыворотке крови. Для увеличения периода полужизни цитокина в сыворотке крови можно включать эпитоп связывания FcRN/рецептора реутилизации в присоединенное антитело (в особенности, фрагмент антитела), как описано, например, в патенте США № 5739277. Используемый в данном документе термин «эпитоп связывания рецептора реутилизации» относится к эпитопу Fc-области молекулы IgG

(например, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4), который отвечает за увеличение периода полужизни молекулы IgG в сыворотке крови *in vivo* (US 2003/0190311, патент США № 6821505; патент США № 6165745; патент США № 5624821; патент США № 5648260; патент США № 6165745; патент США № 5834597).

Другой тип варианта представляет собой вариант с аминокислотной заменой. Данные варианты характеризуются наличием в молекуле антитела по меньшей мере одного аминокислотного остатка, замененного на другой остаток. Сайты, представляющие интерес с точки зрения заместительного мутагенеза, включают гипервариабельные области, однако также предусмотрены изменения FR. Консервативные замены показаны в таблице 2 под заголовком «Предпочтительные замены». Если такие замены приводят к обеспечению необходимого изменения в биологической активности, то можно вводить более существенные изменения, обозначенные в таблице 2 как «иллюстративные замены», или дополнительно описанные ниже в отношении классов аминокислот, и проводить скрининг продуктов.

Таблица 2

Исходный остаток	Иллюстративные замены	Предпочтительные замены
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	<b>Leu; Val; Met; Ala; Phe; норлейцин</b>	Leu
Leu (L)	<b>Норлейцин; Ile; Val; Met; Ala; Phe;</b>	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	<b>Ile; Leu; Met; Phe; Ala; норлейцин</b>	Leu

Существенные модификации биологических свойств антител осуществляют посредством выбора замен, которые значительно различаются по их эффекту в отношении сохранения (а) структуры полипептидного остова в области замены, например, в виде слоистой или спиральной конформации, (b) заряда или гидрофобности молекулы в целевом сайте или (c) объемности боковой цепи. Аминокислоты можно группировать в

соответствии со сходствами свойств их боковых цепей (в A. L. Lehninger, в Biochemistry, второе изд., стр. 73-75, Worth Publishers, Нью-Йорк (1975)):

- (1) неполярные: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M),
- (2) незаряженные полярные: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q),
- (3) кислотные: Asp (D), Glu (E),
- (4) основные: Lys (K), Arg (R), His (H).

В качестве альтернативы встречающиеся в природе остатки можно подразделять на группы на основании общих свойств боковых цепей:

- (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) кислотные: Asp, Glu;
- (4) основные: His, Lys, Arg;
- (5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro;
- (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

Неконсервативные замены подразумевают замену представителя одного из данных классов представителем другого класса. Такие замененные остатки также можно вводить в консервативные сайты замены или в остальные (неконсервативные) сайты.

Другой тип заместительного варианта включает замену встречающегося в природе аминокислотного остатка на не встречающийся в природе аминокислотный остаток. Не встречающиеся в природе аминокислотные остатки можно включать, например, посредством перекодировки с помощью тРНК или посредством любого из способов, описанных, например, в WO 2016154675A1, которая включена в данный документ посредством ссылки.

Один тип варианта замены включает замену одного или более остатков гипервариабельной области исходного антитела (например, гуманизированного антитела или антитела человека). В целом, полученный вариант(варианты), выбранный для дальнейшей разработки, будет обладать модифицированными (например, улучшенными) биологическими свойствами по сравнению с исходным антителом, из которого он был получен. Удобный способ получения таких заместительных вариантов включает созревание аффинности с применением фагового дисплея, дисплея на клетках дрожжей или дисплея на клетках млекопитающих. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельной области (например, 6-7 сайтов) подвергаются мутации с получением всех возможных аминокислотных замен в каждом сайте. Антитела, полученные таким образом, представляют на нитевидных фаговых частицах в виде продуктов слияния с по меньшей мере частью белка оболочки фага (например, продукта гена III из M13), упакованных в каждой частице. Представленные с помощью фагового дисплея варианты затем подвергаются скринингу в отношении их биологической активности (например, аффинности связывания). С целью идентификации сайтов гипервариабельной области, являющихся кандидатами для модификации, можно выполнять сканирующий мутагенез (например, аланиновое

сканирование) для идентификации остатков гипервариабельной области, оказывающих значительное влияние на связывание антигена. В качестве альтернативы или дополнительно целесообразным может являться проведение анализа кристаллической структуры комплекса антиген-антитело для идентификации точек контакта между антителом и антигеном. Такие контактирующие остатки и соседние остатки являются кандидатами для замены согласно методикам, известным из уровня техники, включающим таковые, подробно описанные в данном документе. После получения таких вариантов панель вариантов подвергают скринингу с применением методик, известных из уровня техники, включающих таковые, описанные в данном документе, и антитела с превосходными свойствами по результатам одного или более соответствующих анализов могут быть выбраны для дальнейшей разработки.

Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей варианты аминокислотной последовательности маскированных цитокинов, получают посредством ряда способов, известных из уровня техники. Данные способы включают без ограничения выделение из природного источника (в случае встречающихся в природе вариантов аминокислотной последовательности) или получение посредством олигонуклеотид-опосредованного (или сайт-направленного) мутагенеза, мутагенеза с помощью ПЦР и касетного мутагенеза полученного ранее варианта или версии антитела, не являющейся его вариантом, в качестве примера.

Необходимым может быть введение одной или более аминокислотных модификаций в Fc-область антител по настоящему изобретению с получением таким образом варианта Fc-области. Вариант Fc-области может предусматривать последовательность Fc-области человека (например, Fc-области IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека), содержащую аминокислотную модификацию (например, замену) в одном или более аминокислотных положениях, в том числе аминокислотную модификацию цистеина шарнирной области.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, содержит антитело или его фрагмент, относящиеся к изотипу IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 с усиленной эффекторной функцией. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, содержит антитело или его фрагмент, относящиеся к изотипу IgG1 с усиленной эффекторной функцией. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, относится к изотипу IgG1 с усиленной эффекторной функцией. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин является афукозилированным. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин характеризуется повышенными уровнями маннозных компонентов. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин характеризуется повышенными уровнями гликановых компонентов в точках ветвления. В некоторых вариантах осуществления IgG1 содержит аминокислотные мутации.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный

в данном документе, содержит антитело, относящиеся к изотипу IgG1 (например, изотипу IgG1 человека). В некоторых вариантах осуществления IgG1 содержит одну или более аминокислотных замен, обеспечивающих усиление эффекторной функции. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены S298A, E333A и K334A, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены S239D и I332E, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены S239D, A330L и I332E, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены P247I и A339D или A339Q, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены D280H, K290S с S298D или S298V или без них, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены F243L, R292P и Y300L, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены F243L, R292P, Y300L и P396L, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены F243L, R292P, Y300L, V305I и P396L, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены G236A, S239D и I332E, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K326A и E333A, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K326W и E333S, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K290E, S298G, T299A с K326E или без нее, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K290N, S298G, T299A с K326E или без нее, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотную замену K334V, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены L235S, S239D и K334V, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K334V и Q331M, S239D, F243V, E294L или S298T, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены E233L, Q311M и K334V, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит

аминокислотные замены L234I, Q311M и K334V, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K334V и S298T, A330M или A330F, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K334V, Q311M и либо A330M, либо A330F, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K334V, S298T и либо A330M, либо A330F, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены K334V, S239D и либо A330M, либо S298T, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены L234Y, Y296W и K290Y, F243V или E294L, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены Y296W и либо L234Y, либо K290Y, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены S239D, A330S и I332E, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления IgG1 содержит одну или более аминокислотных замен, которые обеспечивают снижение или подавление эффекторной функции. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотную замену N297A, N297G или N297Q, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотную замену L234A или L235A, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены C220S, C226S, C229S и P238S, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены C226S, C229S, E233P, L234V и L235A, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены L234F, L235E и P331S, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat. В одном варианте осуществления IgG1 содержит аминокислотные замены S267E и L328F, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с EU-индексом по Kabat.

Согласно данному описанию и сведениям из уровня техники предусматривается, что в некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент из маскированного цитокина могут содержать одно или более изменений по сравнению с соответствующим антителом дикого типа, например, в Fc-области. Например, предполагается, что в Fc-области можно осуществлять определенные изменения, которые будут приводить к измененному (т. е. либо улучшенному, либо сниженному) связыванию C1q и/или комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC), например, как описано в WO 99/51642.

См. также Duncan и Winter Nature 322:738-40 (1988); патент США № 5648260; патент США № 5624821 и WO 94/29351, касающиеся других примеров вариантов Fc-области. В WO00/42072 (Presta) и WO 2004/056312 (Lowman) описаны варианты антитела с улучшенным или сниженным связыванием с FcR. Содержание данных патентных публикаций конкретно включено в данный документ посредством ссылки. См. также Shields et al. J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001). Антитела с увеличенными периодами полужизни и улучшенным связыванием с неонатальным Fc-рецептором (FcRn), который отвечает за перенос материнских IgG к плоду (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) и Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)), описаны в US 2005/0014934A1 (Hinton et al.). Данные антитела содержат Fc-область с одной или более заменами, которые обеспечивают улучшение связывания Fc-области с FcRn. Варианты полипептидов с измененными аминокислотными последовательностями Fc-области и повышенной или сниженной способностью к связыванию C1q описаны в патенте США № 6194551B1, WO 99/51642. Содержание данных патентных публикаций конкретно включено в данный документ посредством ссылки. См. также Idusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000).

## **6.2 Конъюгаты маскированный цитокин IL-2-лекарственное средство**

Настоящее изобретение также предусматривает конъюгаты маскированный цитокин IL-2-лекарственное средство (MCDC), содержащие маскированный цитокин IL-2, предусмотренный в данном документе, который может представлять собой любой маскированный цитокин IL-2, раскрытый в данном документе, конъюгированный с одним или более средствами. В некоторых вариантах осуществления одно или более средств представляют собой цитотоксическое средство, такое как химиотерапевтическое средство или лекарственное средство, средство, подавляющее рост, токсин (например, белковый токсин, ферментативно активный

токсин бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения или их фрагменты) или радиоактивные изотопы. В некоторых вариантах осуществления одно или более средств представляют собой иммуностимулятор.

В некоторых вариантах осуществления одно или более лекарственных средств, конъюгированных с маскированным цитокином IL-2, включают без ограничения майтанзиноид (см. патенты США №№ 5208020, 5416064 и европейский патент EP 0 425 235 B1); ауристин, как, например, компоненты DE и DF лекарственного средства на основе монометилауристина (ММАЕ и ММАФ) (см. патенты США №№ 5635483, и 5780588, и 7498298); доластин; калихеамицин или его производное (см. патенты США №№ 5712374, 5714586, 5739116, 5767285, 5770701, 5770710, 5773001 и 5877296; Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993); и Lode et al., Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)); антрациклин, такой как дауномицин или доксорубин (см. Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006); Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002); King et al., J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002) и патент США № 6630579); метотрексат; виндезин; таксан, такой как доцетаксел,

паклитаксел, ларотаксел, тезетаксел и ортатаксел; трихотецен и CC1065.

В другом варианте осуществления одно или более лекарственных средств, конъюгированных с маскированным цитокином IL-2, включают без ограничения ингибитор полимеризации тубулина (например, майтанзиноиды и ауристатин), средства, повреждающие ДНК (например, димеры пирролобензодиазепина (PBD), калихеамицины, дуокармицины и димеры индолинобензодиазепина), и ингибиторы синтеза ДНК (например, производное экзатекана Dxd).

В другом варианте осуществления конъюгат маскированный цитокин IL-2-лекарственное средство содержит маскированный цитокин IL-2, описанный в данном документе, конъюгированный с ферментативно активным токсином или его фрагментом, включая без ограничения А-цепь дифтерийного токсина, несвязывающиеся активные фрагменты дифтерийного токсина, А-цепь экзотоксина (из *Pseudomonas aeruginosa*), А-цепь рицина, А-цепь абрина, А-цепь модецина, альфа-сарцин, белки из *Aleurites fordii*, белки диантины, белки из *Phytolaca americana* (PAPI, PAPII и PAP-S), ингибитор из *Momordica charantia*, курцин, кротин, ингибитор из *Sapaonaria officinalis*, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин и трихотецены.

В другом варианте осуществления конъюгат маскированный цитокин IL-2-лекарственное средство содержит маскированный цитокин IL-2, описанный в данном документе, конъюгированный с радиоактивным атомом с образованием радиоконъюгата. Ряд радиоактивных изотопов доступен для получения радиоконъюгатов. Примеры включают At211, 1131, 1125, Y90, Re186, Re188, Sm153, B1212, P32, Pb212 и радиоактивные изотопы Lu. Если радиоконъюгат применяется для выявления, он может содержать радиоактивный атом для скинтиграфических исследований, например tc99m или 1123, или спиновую метку для ядерной магнитно-резонансной визуализации (ЯМР) (также известной как магнитно-резонансная визуализация, MRI), такую как йод-123, йод-131, индий-111, фтор-19, углерод-13, азот-15, кислород-17, гадолиний, марганец или железо.

В некоторых вариантах осуществления конъюгат маскированный цитокин IL-2-лекарственное средство содержит маскированный цитокин IL-2, описанный в данном документе, конъюгированный с одним или более иммуностимуляторами. В некоторых вариантах осуществления иммуностимулятор представляет собой агонист стимулятора генов интерферона (STING) или агонист toll-подобного рецептора (TLR).

Агонист STING может представлять собой любой агонист STING. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой циклический динуклеотид (CDN). CDN может представлять собой любой CDN или его производное или вариант. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой CDN, выбранный из группы, состоящей из cGAMP, c-di-AMP, c-di-GMP, cAIMP и c-di-IMP. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой производное или вариант CDN, выбранные из группы, состоящей из cGAMP, c-di-AMP, c-di-GMP, cAIMP и c-di-IMP. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой 4-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(фуран-2-илметил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-6-

карбоксамид или его производное или вариант. *См., например, Sali et al. (2015) PloS Pathog., 11(12): e!005324.*

Агонист TLR может представлять собой агонист любого TLR, такого как TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 или TLR10. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR представляет собой агонист TLR, экспрессируемого на клеточной поверхности, такого как TLR1, TLR2, TLR4 или TLR5. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR представляет собой агонист TLR, экспрессируемого внутриклеточно, такого как TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 или TLR10.

Конъюгаты маскированного цитокина IL-2 и цитотоксического средства можно получать с применением ряда бифункциональных средств, обеспечивающих образование связи с белком, таких как N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат (SPDP), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC), иминотиолан (IT), бифункциональные производные сложных имидоэфиров (такие как диметиладипимидат HC1), активные сложные эфиры (такие как дисукцинимидилсуберат), альдегиды (такие как глутаральдегид), бис-азидосоединения (такие как бис-(п-азидобензоил)гександиамин), производные бис-диазония (такие как бис-(п-диазонийбензоил)этилендиамин), диизоцианаты (такие как толуол-2,6-диизоцианат) и бис-активные соединения фтора (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол). Например, иммунотоксин, представляющий собой рибин, можно получать, как описано в Vitetta et al, Science 238:1098 (1987). Меченная углеродом-14 1-изотиоцианатбензил-3-метилдиэтилтриаминопентауксусная кислота (MX-DTPA) представляет собой иллюстративное хелатирующее средство для конъюгации радионуклеотида с антителом. *См. W094/11026.* Линкер может представлять собой «расщепляемый линкер», обеспечивающий высвобождение цитотоксического лекарственного средства в клетке. Например, можно применять кислотолabile линкер, пептидазочувствительный линкер, фотолabile линкер, диметиловый линкер или дисульфид-содержащий линкер (Chari et al, Cancer Res. 52:127-131 (1992); патент США № 5208020).

MCDC в данном документе прямо предусматривают без ограничения такие конъюгаты, полученные с помощью поперечно-сшивающих реагентов, включающих без ограничения BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC,

MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, сульфо-EMCS, сульфо-GMBS, сульфо-KMUS, сульфо-MBS, сульфо-SIAB, сульфо-SMCC, и сульфо-SMPB, и SVSB (сукцинимидил-(4-винилсульфонбензоат), которые являются коммерчески доступными (например, от Pierce Biotechnology, Inc., Рокфорд, Иллинойс, США).

### **6.3 Векторы, клетки-хозяева и способы на основе рекомбинации**

Для получения маскированного цитокина IL-2 по настоящему изобретению посредством рекомбинации, одну или более нуклеиновых кислот, кодирующих его, выделяют и вставляют в реплицируемый вектор для дальнейшего клонирования (амплификации

ДНК) или для экспрессии. ДНК, кодирующую маскированный цитокин IL-2,

включая его компоненты, легко выделяют и секвенируют с применением общепринятых процедур. Доступно множество векторов. Выбор вектора частично зависит от клетки-хозяина, которую будут применять. Обычно клетки-хозяева имеют либо прокариотическое, либо эукариотическое (обычно от млекопитающих) происхождение. Будет понятно, что для данной цели можно применять константные области антитела любого изотипа или его фрагмента, где это применимо, в том числе константные области IgG, IgM, IgA, IgD и IgE, и что такие константные области можно получать от человека или любого вида животных. В некоторых вариантах осуществления для кодирования маскированного цитокина IL-2 применяется один вектор. В некоторых вариантах осуществления для кодирования маскированного цитокина IL-2 применяется более чем один вектор.

### ***1. Получение маскированных цитокинов IL-2 с применением прокариотических клеток-хозяев***

#### **Конструкция вектора**

Полинуклеотидные последовательности, кодирующие полипептидные компоненты маскированных цитокинов по настоящему изобретению, можно получать с применением стандартных методик на основе рекомбинации. Необходимые полинуклеотидные последовательности антитела или его фрагмента можно выделять и секвенировать из клеток, продуцирующих антитело, таких как гибридомные клетки. В качестве альтернативы полинуклеотиды можно синтезировать с применением устройства для синтеза нуклеотидов или методик PCR или получать из других источников. После получения, последовательности, кодирующие компоненты маскированного цитокина, вставляют в рекомбинантный вектор, обладающий способностью к репликации и экспрессии гетерологичных полинуклеотидов в прокариотических хозяевах. Для цели настоящего изобретения можно применять множество векторов, которые являются доступными и известными в данной области техники. Выбор соответствующего вектора будет зависеть в основном от размера нуклеиновых кислот, подлежащих вставке в вектор, и конкретной клетки-хозяина, подлежащей трансформации с помощью вектора. Каждый вектор содержит различные компоненты в зависимости от его функции (амплификации или экспрессии гетерологичного полинуклеотида, или и того, и другого) и его совместимости с конкретной клеткой-хозяином, в которой он располагается. Компоненты вектора обычно включают без ограничения точку начала репликации, селективный маркерный ген, промотор, участок связывания с рибосомой (RBS), сигнальную последовательность, вставку гетерологичной нуклеиновой кислоты и последовательность терминации транскрипции.

В целом, плазмидные векторы, содержащие репликон и контрольные последовательности, которые получают от вида, совместимого с клеткой-хозяином, применяются в отношении данных хозяев. Вектор, как правило, несет сайт репликации, а также маркерные последовательности, которые способны обеспечивать фенотипическую селекцию в трансформированных клетках. Например, *E. coli*, как правило, трансформируют с применением pBR322, - плазмиды, полученной из вида *E. coli*. pBR322 содержит гены,

кодирующие устойчивость к ампициллину (Amp) и тетрациклину (Tet), и, таким образом, обеспечивает легкий способ выявления трансформированных клеток. pBR322, ее производные или другие микробные плазмиды или бактериофаг могут также содержать, или могут быть модифицированы таким образом, чтобы они содержали промоторы, которые могут применяться микробным организмом для экспрессии эндогенных белков. Примеры производных pBR322, применяемых для экспрессии конкретных антител, подробно описаны в Carter et al, патенте США № 5648237.

Кроме того, фаговые векторы, содержащие репликон и контрольные последовательности, которые совместимы с микроорганизмом-хозяином, можно применять в качестве трансформирующих векторов в отношении данных хозяев. Например, бактериофаг, такой как 7GEM.TM.-11, можно использовать в получении рекомбинантного вектора, который можно применять для трансформации восприимчивых клеток-хозяев, таких как *E. coli* LE392.

Вектор экспрессии по настоящему изобретению может содержать две или более пар промотор-цистрон, кодирующих каждый из полипептидных компонентов. Промотор представляет собой нетранслируемую регуляторную последовательность, расположенную выше (5') цистрона, которая модулирует его экспрессию. Прокариотические промоторы, как правило, относятся к двум классам, - индуцируемому и конститутивному. Индуцируемый промотор представляет собой промотор, который стимулирует повышение уровней транскрипции цистрона, находящегося под его контролем, в ответ на изменения условий культивирования, например наличие или отсутствие питательного вещества или изменение температуры.

Хорошо известно большое число промоторов, распознаваемых рядом потенциальных клеток-хозяев. Выбранный промотор может быть функционально связан с ДНК цистрона, кодирующей любую цепь маскированного цитокина, посредством удаления промотора из ДНК источника путем расщепления рестрикционным ферментом и вставки выделенной последовательности промотора в вектор по настоящему изобретению. Для управления амплификацией и/или экспрессией целевых генов можно применять как нативную последовательность промотора, так и множество гетерологичных промоторов.

В некоторых вариантах осуществления используются гетерологичные промоторы, поскольку они обычно обеспечивают более высокий уровень транскрипции и более высокий выход экспрессируемого целевого гена по сравнению с нативным промотором целевого полипептида.

Промоторы, подходящие для применения с прокариотическими хозяевами, включают промотор *PhoA*, промоторные системы на основе [3-галактамазы и лактозы, промоторную систему на основе триптофана (*trp*) и гибридные промоторы, такие как промотор *tac* или *trc*. Однако другие промоторы, которые являются функциональными у бактерий (такие как другие известные бактериальные или фаговые промоторы), также являются подходящими. Их нуклеотидные последовательности опубликованы, что обеспечивает возможность квалифицированному специалисту функционально лигировать

их с цистронами, кодирующими, например, целевые легкие и тяжелые цепи для маскированных цитокинов, содержащих легкую и тяжелую цепь (Siebenlist et al. (1980) Cell 20:269), с применением линкеров или адаптеров для обеспечения любых необходимых сайтов рестрикции.

В одном аспекте настоящего изобретения каждый цистрон в пределах рекомбинантного вектора содержит компонент секреторной сигнальной последовательности, который управляет перемещением экспрессируемых полипептидов через мембрану. В целом, сигнальная последовательность может представлять собой компонент вектора или она может представлять собой часть ДНК целевого полипептида, которая вставлена в вектор. Сигнальная последовательность, выбранная для цели настоящего изобретения, должна представлять собой таковую, которая распознается и процессируется (т. е. расщепляется сигнальной пептидазой) клеткой-хозяином. Для прокариотических клеток-хозяев, которые не распознают и не процессируют сигнальные последовательности, нативные по отношению к гетерологичным полипептидам, сигнальную последовательность заменяют прокариотической сигнальной последовательностью, выбранной, например, из группы, состоящей из щелочной фосфатазы, пенициллиназы, Ipp или лидерных последовательностей термостабильного энтеротоксина II (STII), LamB, PhoE, PelB, OmpA и MBP. В одном варианте осуществления настоящего изобретения сигнальные последовательности, применяемые в обоих цистронах системы экспрессии, представляют собой сигнальные последовательности STII или их варианты.

В другом аспекте получение полипептидных компонентов по настоящему изобретению может происходить в цитоплазме клетки-хозяина и, таким образом, не требует присутствия секреторных сигнальных последовательностей в пределах каждого цистрона. В этой связи, что касается вариантов осуществления, предусматривающих легкую и тяжелую цепи иммуноглобулина, например, легкая и тяжелая цепи экспрессируются с последовательностями для маскирующего компонента, линкерной последовательностью и т. д. или без них, сворачиваются и собираются с образованием функциональных иммуноглобулинов в цитоплазме. Некоторые штаммы-хозяева (например, штаммы *E. coli* trxB) обеспечивают условия в цитоплазме, которые являются благоприятными для образования дисульфидной связи, тем самым обеспечивая надлежащее сворачивание и сборку экспрессируемых белковых субъединиц. Proba и Pluckthun Gene, 159:203 (1995).

Маскированные цитокины по настоящему изобретению можно также получать посредством применения системы экспрессии, где количественное соотношение экспрессируемых полипептидных компонентов можно модулировать с целью максимизации выхода секретируемых и надлежащим образом собранных антител по настоящему изобретению. Такая модуляция осуществляется по меньшей мере частично посредством одновременного модулирования показателей интенсивности трансляции для полипептидных компонентов.

Прокариотические клетки-хозяева, подходящие для экспрессии антител по

настоящему изобретению, включают Archaeobacteria и Eubacteria, такие как грамотрицательные или грамположительные организмы. Примеры пригодных бактерий включают бактерии рода *Escherichia* (например, *E. coli*), *Bacilli* (например, *B. subtilis*), *Enterobacteria*, видов рода *Pseudomonas* (например, *P. aeruginosa*), *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescans*, бактерии рода *Klebsiella*, *Proteus*, *Shigella*, *Rhizobia*, *Vitreoscilla* или *Parasoccus*. В одном варианте осуществления применяются грамотрицательные клетки. В одном варианте осуществления для настоящего изобретения в качестве хозяев применяют клетки *E. coli*. Примеры штаммов *E. coli* включают штамм W3110 (Bachmann, Cellular and Molecular Biology, том 2 (Вашингтон: Американское общество микробиологии, 1987 г.), стр. 1190-1219; номер депонирования в ATCC 27325) и его производные, в том числе штамм 33D3, имеющий генотип W3110 *AfhuA (AtonA) ptr3 lac Iq lacL8 AompTA(nmpc-fepE) degP41 kanR* (патент США № 5639635). Также подходящими являются другие штаммы и их производные, такие как *E. coli* 294 (номер депонирования в ATCC 31446), *E. coli* B, *E. coli* 1776 (номер депонирования в ATCC 31537) и *E. coli* RV308 (номер депонирования в ATCC 31608). Данные примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими. Способы конструирования производных любых из вышеупомянутых бактерий, имеющих определенные генотипы, известны из уровня техники и описаны, например, в Bass et al, *Proteins*, 8:309-314 (1990). В общем случае необходимо выбрать соответствующую бактерию, принимая во внимание способность репликона к репликации в клетках бактерии. Например, если для обеспечения репликона применяют хорошо известные плазмиды, такие как pBR322, pBR325, pACYC177 или pKN410, в качестве хозяина можно соответствующим образом применять виды *E. coli*, *Serratia* или *Salmonella*. Как правило, клетка-хозяин должна секретировать минимальные количества протеолитических ферментов, и при необходимости в культуру клеток можно включать дополнительные ингибиторы протеазы.

#### Получение маскированного цитокина

Клетки-хозяева трансформируют с помощью вышеописанных векторов экспрессии и культивируют в общепринятых питательных средах, модифицированных соответствующим образом для стимуляции промоторов, селекции трансформантов или амплификации генов, кодирующих необходимые последовательности.

Трансформация означает введение ДНК в прокариотического хозяина таким образом, чтобы ДНК могла реплицироваться либо в виде внехромосомного элемента, либо посредством интегрированного в хромосому элемента. В зависимости от используемой клетки-хозяина трансформацию осуществляют с применением стандартных методик, соответствующих таким клеткам. Обработку кальцием с использованием хлорида кальция обычно используют для бактериальных клеток, которые содержат существенные барьеры в виде клеточной стенки. В другом способе трансформации используется полиэтиленгликоль/DMSO. Еще одна другая применяемая методика представляет собой электропорацию.

Прокариотические клетки, применяемые для получения маскированных цитокинов по настоящему изобретению, выращивают в средах, известных из уровня техники и

подходящих для культивирования выбранных клеток-хозяев. Примеры подходящих сред включают среду Лурия (LB) с необходимыми питательными добавками. В некоторых вариантах осуществления среды также содержат селективное средство, выбранное на основе конструкции вектора экспрессии, для обеспечения селективного роста прокариотических клеток, содержащих вектор экспрессии. Например, в среды для выращивания клеток, экспрессирующих ген устойчивости к ампициллину, добавляют ампициллин.

Любые необходимые добавки, помимо источников углерода, азота и неорганического фосфата, также можно включать в соответствующих концентрациях, вводимых по отдельности или в виде смеси с другой добавкой или средой, такой как комплексный источник азота. Среда для культивирования может необязательно содержать одно или несколько восстанавливающих средств, выбранных из группы, состоящей из глутатиона, цистеина, цистамина, тиогликолята, дитиоэритритола и дитиотреитола.

Прокариотические клетки-хозяева культивируют при подходящих значениях температуры. В определенных вариантах осуществления для выращивания *E. coli* значения температуры для выращивания находятся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 39°C; от приблизительно 25°C до приблизительно 37°C или приблизительно 30°C. Значение pH среды может представлять собой любое значение pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 9, что главным образом зависит от организма-хозяина. В определенных вариантах осуществления для *E. coli* значение pH составляет от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,4 или приблизительно 7,0.

Если в векторе экспрессии по настоящему изобретению применяется индуцируемый промотор, экспрессию белка индуцируют в условиях, подходящих для активации промотора. В одном аспекте настоящего изобретения для контроля транскрипции полипептидов применяют промоторы PhoA. Соответственно, трансформированные клетки-хозяева культивируют в среде для индукции, содержащей ограниченное количество фосфата. В определенных вариантах осуществления среда, содержащая ограниченное количество фосфата, представляет собой среду C.R.A.P. (см., например, Simmons et al, *J. Immunol. Methods* (2002), 263:133-147). Можно применять ряд других индуцирующих средств в соответствии с используемой конструкцией вектора, как известно из уровня техники.

В одном варианте осуществления экспрессируемые маскированные цитокины по настоящему изобретению секреторируются в периплазму клеток-хозяев и извлекаются из нее. Извлечение белка, как правило, включает разрушение микроорганизма, обычно посредством способов, таких как осмотический шок, обработка ультразвуком или лизис. После разрушения клеток клеточный дебрис или цельные клетки можно удалять посредством центрифугирования или фильтрации. Белки можно подвергать дополнительной очистке, например, посредством хроматографии на аффинных смолах. В качестве альтернативы белки можно переносить в среды для культивирования и выделять из них. Клетки можно удалять из культуры, и надосадочную жидкость культуры можно

фильтровать и концентрировать для дополнительной очистки полученных белков. Экспрессируемые полипептиды можно дополнительно выделять и идентифицировать с применением общеизвестных способов, таких как электрофорез на полиакриламидном геле (PAGE) и анализ методом вестерн-блоттинга.

В одном аспекте настоящего изобретения получение маскированного цитокина проводят в большом количестве посредством процесса ферментации. Для получения рекомбинантных белков доступны различные крупномасштабные периодические процедуры ферментации с подпиткой. Крупномасштабные процедуры ферментации характеризуются производительностью, составляющей по меньшей мере 1000 литров, и в определенных вариантах осуществления - емкостью, составляющей от приблизительно 1000 до 100000 литров. В таких ферментерах применяются лопастные мешалки для распределения кислорода и питательных веществ, в частности глюкозы. Мелкомасштабная ферментация в общем случае относится к ферментации в ферментере, объемная производительность которого составляет не более чем приблизительно 100 литров и может находиться в диапазоне от приблизительно 1 литра до приблизительно 100 литров.

В процессе ферментации индукцию экспрессии белка, как правило, начинают после того, как клетки вырастают при подходящих условиях до необходимой плотности, например OD550, составляющей приблизительно 180-220, на данной стадии клетки находятся в ранней стационарной фазе. Можно применять ряд индуцирующих средств в соответствии с используемой конструкцией вектора, как известно из уровня техники и описано выше. Клетки можно выращивать в течение более коротких периодов перед индукцией. Клетки обычно индуцируют в течение приблизительно 12-50 часов, хотя можно применять более длительное или более короткое время индукции.

Для улучшения выхода продукции и качества полипептидов по настоящему изобретению можно модифицировать различные условия ферментации. Например, для обеспечения улучшения в отношении надлежащей сборки и сворачивания, например, секретлируемых полипептидов антител можно применять дополнительные векторы со сверхэкспрессией белков-шаперонов, таких как белки Dsb (DsbA, DsbB, DsbC, DsbD и/или DsbG) или FkpA (пептидилпролил-цис, транс-изомеразы с активностью шаперона) для совместной трансформации прокариотических клеток-хозяев. Было показано, что белки-шапероны облегчают надлежащее сворачивание и растворимость гетерологичных белков, продуцируемых в бактериальных клетках-хозяевах. Chen et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:19601-19605; Georgiou et al, патент США № 6083715; Georgiou et al, патент США № 6027888; Bothmann и Pluckthun (2000) *J. Biol. Chem.* 275:17100-17105; Ramm и Pluckthun (2000) *J. Biol. Chem.* 275:17106-17113; Arie et al (2001) *Mol. Microbiol.* 39:199-210.

Для минимизации протеолиза экспрессируемых гетерологичных белков (в особенности, таковых, чувствительных к протеолизу) для настоящего изобретения можно применять определенные штаммы-хозяева, дефицитные в отношении протеолитических ферментов. Например, штаммы клеток-хозяев можно модифицировать с получением генетической мутации(мутаций) в генах, кодирующих известные бактериальные протеазы,

такие как протеаза III, OmpT, DegP, Tsp, протеаза I, протеаза Mi, протеаза V, протеаза VI и их комбинации. Некоторые штаммы *E. coli*, дефицитные в отношении протеазы, являются доступными и описаны, например, в Joly et al (1998), выше; Georgiou et al, патенте США № 5264365; Georgiou et al, патенте США № 5508192; Kara et al, *Microbial Drug Resistance*, 2:63-72 (1996).

В некоторых вариантах осуществления штаммы *E. coli*, дефицитные в отношении протеолитических ферментов и трансформированные с помощью плазмид со сверхэкспрессией одного или более белков-шаперонов, применяют в качестве клеток-хозяев в системе экспрессии по настоящему изобретению.

#### Очистка маскированного цитокина

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, полученный в данном документе, подвергают дополнительной очистке с получением препаратов, которые являются по сути гомогенными, для дальнейших анализов и путей применения. Можно использовать стандартные способы очистки белка, известные из уровня техники. Следующие способы приведены в качестве примера подходящих процедур очистки: фракционирование на иммуноаффинных или ионообменных колонках, осаждение этанолом, HPLC с обращенной фазой, хроматография на диоксиде кремния или катионообменной смоле, такой как DEAE, хроматофокусирование, SDS-PAGE, осаждение сульфатом аммония и гель-фильтрация с применением, например, Sephadex G-75.

В некоторых вариантах осуществления белок А, иммобилизованный на твердой фазе, применяется для иммуноаффинной очистки маскированных цитокинов по настоящему изобретению. Белок А представляет собой белок клеточной стенки массой 41 кДа из *Staphylococcus aureus*, который связывается с высокой аффинностью с Fc-областью антител. Lindmark et al (1983) *J. Immunol. Meth.* 62:1-13. Твердая фаза, на которой иммобилизован белок А, может представлять собой колонку, содержащую стеклянную или кремнеземную поверхность, или стеклянную колонку с контролируемым размером пор, или колонку с кремниевой кислотой. В некоторых путях применения колонку покрывают реагентом, таким как глицерин, для предотвращения неспецифической адгезии примесей.

В качестве первой стадии очистки препарат, полученный из культуры клеток, как описано выше, можно помещать на твердую фазу с иммобилизованным белком А для обеспечения специфического связывания маскированного цитокина, представляющего интерес, с белком А. Затем твердую фазу промывают для удаления примесей, неспецифически связанных с твердой фазой. Наконец, маскированный цитокин, представляющий интерес, извлекают из твердой фазы посредством элюирования.

Можно использовать другие способы очистки, которые обеспечивают высокоаффинное связывание с компонентом маскированного цитокина, в соответствии со стандартными способами очистки белка, известными из уровня техники.

#### **2. Получение маскированных цитокинов с применением эукариотических клеток-хозяев**

Вектор для применения в эукариотической клетке-хозяине обычно содержит один

или более из следующих неограничивающих компонентов: сигнальная последовательность, точка начала репликации, один или более маркерных генов, энхансерный элемент, промотор и последовательность терминации транскрипции.

а. Компонент, представляющий собой сигнальную последовательность

Вектор для применения в эукариотической клетке-хозяине может также содержать сигнальную последовательность или другой полипептид, содержащие специфический сайт расщепления на N-конце зрелого белка или полипептида, представляющих интерес. Выбранная гетерологичная сигнальная последовательность может представлять собой таковую, распознаваемую и процессируемую (т. е. расщепляемую сигнальной пептидазой) клеткой-хозяином. Для экспрессии в клетках млекопитающих доступны сигнальные последовательности млекопитающих, а также вирусные секреторные лидерные последовательности, например gD-сигнал вируса простого герпеса.

ДНК для области такого предшественника лигируют в рамке считывания с ДНК, кодирующей маскированный цитокин.

Точка начала репликации

Обычно компонент, представляющий собой точку начала репликации, не является необходимым для векторов экспрессии млекопитающих. Например, точку начала репликации SV40, как правило, можно применять только потому, что она содержит ранний промотор.

Компонент, представляющий собой селективный ген

Векторы для экспрессии и клонирования могут содержать селективный ген, также называемый селектируемым маркером. Типичные селективные гены кодируют белки, которые (а) придают устойчивость к антибиотикам или другим токсинам, например ампициллину, неомицину, метотрексату или тетрациклину, (b) обеспечивают восполнение видов ауксотрофной недостаточности, где это применимо, или (с) обеспечивают жизненно важные питательные вещества, которые не доступны в комплексных средах.

В одном примере схемы селекции используется лекарственное средство для остановки роста клетки-хозяина. Те клетки, которые были успешно трансформированы с помощью гетерологичного гена, продуцируют белок, придающий устойчивость к лекарственному средству, и, таким образом, выживают в режиме селекции. В примерах такой доминантной селекции применяются лекарственные средства, представляющие собой неомицин, микофеноловую кислоту и гигромицин.

Другим примером подходящих селектируемых маркеров для клеток млекопитающих являются таковые, которые обеспечивают идентификацию клеток, компетентных в отношении поглощения нуклеиновой кислоты, кодирующей маскированный цитокин, такие как DHFR, тимидинкиназа, металлотioneин I и II, гены металлотioneина приматов, аденозиндезаминаза, орнитиндекарбоксилаза и т. п.

Например, в некоторых вариантах осуществления клетки, трансформированные с помощью селективного гена DHFR, сначала идентифицируют посредством культивирования всех трансформантов в среде для культивирования, которая содержит

метотрексат (Mtx), конкурентный антагонист DHFR. В некоторых вариантах осуществления соответствующая клетка-хозяин для использования DHFR дикого типа представляет собой линию клеток яичника китайского хомяка (CHO), дефицитную в отношении активности DHFR (например, CRL-9096 в ATCC).

В качестве альтернативы клетки-хозяева (в частности, хозяева дикого типа, которые содержат эндогенный DHFR), трансформированные или совместно трансформированные с помощью последовательностей ДНК, кодирующих маскированный цитокин, белок DHFR дикого типа и другой селективный маркер, такой как аминокликозид-3'-фосфотрансфераза (APH), можно подвергать селекции посредством выращивания клетки в среде, содержащей селективное средство для селектируемого маркера, такое как аминокликозидный антибиотик, например канамицин, неомицин или G418. См. патент США № 4965199. Клетки-хозяева могут включать NS0, в том числе линии клеток, дефицитные в отношении глутаминсинтетазы (GS). Способы применения GS в качестве селектируемого маркера для клеток млекопитающих описаны в патенте США № 5122464 и патенте США № 5891693.

Компонент, представляющий собой промотор

Векторы для экспрессии и клонирования обычно содержат промотор, который распознается организмом-хозяином и функционально связан с нуклеиновой кислотой, кодирующей маскированный цитокин, представляющий интерес, который может представлять собой любой маскированный цитокин, описанный в данном документе. Промоторные последовательности для эукариот являются известными. Например, практически все гены эукариот содержат область, богатую АТ, расположенную на примерно 25-30 оснований выше от сайта, где начинается транскрипция. Другая последовательность, находящаяся на 70-80 оснований выше точки начала транскрипции во многих генах, представляет собой область CNCAAT, где N может представлять собой любой нуклеотид. На 3'-конце большинства генов эукариот располагается последовательность AATAAA, которая может представлять собой сигнал для добавления хвоста поли(А) к 3'-концу кодирующей последовательности. В определенных вариантах осуществления любую или все из данных последовательностей можно подходящим образом вставлять в эукариотические векторы экспрессии.

Транскрипция с векторов в клетках-хозяевах млекопитающих контролируется, например, промоторами, полученными из геномов вирусов, таких как вирус полиомы, вирус оспы птиц, аденовирус (такой как аденовирус 2), вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирус, вирус гепатита В и вирус обезьян 40 (SV40), из гетерологичных промоторов млекопитающих, например, промотора актина или промотора иммуноглобулина, из промоторов белков теплового шока, при условии, что такие промоторы совместимы с системами клетки-хозяина.

Ранние и поздние промоторы вируса SV40 удобно получать в виде рестрикционного фрагмента SV40, который также содержит вирусную точку начала репликации SV40. Немедленно-ранний промотор цитомегаловируса человека удобно получать в виде рестрикционного фрагмента, обеспечиваемого HindIII E. Система для обеспечения

экспрессии ДНК у хозяев-млекопитающих с применением вируса папилломы крупного рогатого скота в качестве вектора раскрыта в патенте США № 4419446. Модификация данной системы описана в патенте США № 4601978. См. также Reyes et al, Nature 297:598-601 (1982), в которой описана экспрессия кДНК [3-интерферона человека в клетках мыши под контролем промотора тимидинкиназы из вируса простого герпеса. В качестве альтернативы длинный концевой повтор вируса саркомы Рауса можно применять в качестве промотора.

Компонент, представляющий собой энхансерный элемент

Транскрипция ДНК, кодирующей маскированный цитокин по настоящему изобретению, у высших эукариот часто повышается посредством вставки энхансерной последовательности в вектор. В настоящее время известно множество энхансерных последовательностей из генов млекопитающих (генов глобина, эластазы, альбумина,  $\alpha$ -фетопротеина и инсулина). Однако, как правило, применяют энхансер из вируса эукариотических клеток. Примеры включают энхансер SV40 на участке позднего начала репликации (100-270 п. о.), энхансер раннего промотора цитомегаловируса человека, энхансер раннего промотора цитомегаловируса мыши, энхансер вируса полиомы на участке позднего начала репликации и энхансеры аденовируса. См. также Yaniv, Nature 297:17-18 (1982) (в которой описаны энхансерные элементы для активации эукариотических промоторов). Энхансер может быть вставлен посредством сплайсинга в вектор

в положении, находящемся в направлении 5' или 3' по отношению к последовательности, кодирующей маскированный цитокин, однако обычно он располагается в сайте, расположенном в направлении 5' от промотора.

Компонент, представляющий собой последовательность терминации транскрипции

Векторы экспрессии, применяемые в эукариотических клетках-хозяевах, могут также содержать последовательности, необходимые для терминации транскрипции и стабилизации мРНК. Такие последовательности обычно расположены в 5'- и иногда в 3'-нетранслируемых областях эукариотических или вирусных ДНК или кДНК. Данные области содержат нуклеотидные сегменты, транскрибируемые в виде полиаденилированных фрагментов в нетранслируемой части мРНК, кодирующей маскированный цитокин. Один применимый компонент, представляющий собой последовательность терминации транскрипции, представляет собой область полиаденилирования гормона роста крупного рогатого скота. См. W094/11026 и вектор экспрессии, раскрытый в ней.

Отбор и трансформация клеток-хозяев

Подходящие клетки-хозяева для клонирования или экспрессии ДНК в векторах в данном документе включают клетки высших эукариот, описанные в данном документе, включая клетки-хозяева позвоночных. Размножение клеток позвоночных в культуре (культуре тканей) стало обычной процедурой. Примеры пригодных линий клеток-хозяев млекопитающих представляют собой линию клеток почки мартышки CV1, трансформированную SV40 (COS-7, CRL 1651 в ATCC); линию клеток почки эмбриона

человека (293 или клетки 293, субклонированные для выращивания в суспензионной культуре, Graham et al., J. Gen. Virol. 36:59 (1977)); клетки почки новорожденного хомяка (BHK, CCL 10 в ATCC); клетки яичника китайского хомяка/-DHFR (CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); клетки Сертоли мыши (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); клетки почки обезьяны (CV1, CCL 70 в ATCC); клетки почки африканской зеленой мартышки (VERO-76, CRL-1587 в ATCC); клетки карциномы шейки матки человека (HELA, CCL 2 в ATCC); клетки почки собаки (MDCK, CCL 34 в ATCC); клетки печени крыс линии Буффало (BEL 3A, CRL 1442 в ATCC); клетки легкого человека (W138, CCL 75 в ATCC); клетки печени человека (Hep G2, HB 8065); опухоль молочной железы мыши (MMT 060562, CCL51 в ATCC); клетки TRI (Mather et al., Annals N. Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)); клетки MRC 5; клетки FS4 и линию клеток гепатомы человека (Hep G2).

Клетки-хозяева трансформируют с помощью вышеописанных векторов для экспрессии или клонирования для получения маскированного цитокина и культивируют в общепринятых питательных средах, модифицированных соответствующим образом для стимуляции промоторов, селекции трансформантов или амплификации генов, кодирующих необходимые последовательности.

#### Культивирование клеток-хозяев

Клетки-хозяева, применяемые для получения маскированных цитокинов по настоящему изобретению, можно культивировать в ряде сред. Коммерчески доступные среды, такие как среда Хэма F10 (Sigma), минимальная питательная среда ((MEM), Sigma), RPMI-1640 (Sigma) и среда Игла в модификации Дульбекко ((DMEM), Sigma) подходят для культивирования клеток-хозяев. Кроме того, любые из сред, описанных в Ham et al, Meth. Enz. 58:44 (1979), Barnes et al, Anal. Biochem. 102:255 (1980), патентах США №№ 4767704; 4657866; A,921162\ 4560655; или 5122469; WO 90/03430; WO 87/00195 или патенте США № Re. 30,985, можно применять в качестве сред для культивирования для клеток-хозяев. В любую из данных сред по мере необходимости можно добавлять гормоны и/или другие факторы роста (такие как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), соли (такие как хлорид натрия, соли кальция, магния и фосфат), буферы (такие как HEPES), нуклеотиды (такие как аденозин и тимидин), антибиотики (такие как лекарственное средство GENTAMYCIN™), микроэлементы (определяемые как неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне) и глюкозу или эквивалентный источник энергии. Можно также включать любые другие добавки в соответствующих концентрациях, которые будут известны специалисту в данной области техники. Условия культивирования, такие как температура, pH и т. п., представляют собой условия, которые использовали ранее для клетки-хозяина, выбранной для экспрессии, и они будут очевидны для специалиста средней квалификации в данной области техники.

#### i. Очистка маскированных цитокинов

При применении методик на основе рекомбинации маскированные цитокины могут

продуцироваться внутриклеточно или могут непосредственно секретироваться в среду. Если маскированный цитокин продуцируется внутриклеточно, то в качестве первой стадии дебрис в виде частиц, либо клетки-хозяева, либо полученные в результате лизиса фрагменты можно удалять, например, посредством центрифугирования или ультрафильтрации. Если маскированный цитокин секретируется в среду, то надосадочные жидкости из таких систем экспрессии, как правило, сначала концентрируют с использованием коммерчески доступного фильтра для концентрирования белка, например комплекта для ультрафильтрации Amicon или Millipore Pellicon. На любой из вышеописанных стадий можно включать ингибитор протеазы, такой как PMSF, для ингибирования протеолиза, и можно включать антибиотики для предотвращения роста посторонних контаминирующих организмов.

Композицию на основе маскированного цитокина, полученную из клеток, можно подвергать очистке с применением, например, хроматографии на гидроксипатите, геле-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии, при этом аффинная хроматография представляет собой удобную методику. Пригодность белка А в качестве аффинного лиганда зависит от вида и изоформа Fc-домена иммуноглобулина, при его наличии, который присутствует в маскированном цитокине. Белок А можно применять для очистки антител, которые получены на основе тяжелых цепей IgG1, IgG2 или IgG4 человека (Lindmark et al, J. Immunol. Methods 62:1-13 (1983)). Белок G рекомендован для всех изоформ мыши и для  $\mu 3$  человека (Guss et al, EMBO J. 5:15671575 (1986)). Матрица, к которой присоединен аффинный лиганд, может представлять собой агарозу, однако доступны и другие матрицы. Механически стабильные матрицы, такие как стекло с контролируемым размером пор или поли(стиролдивинил)бензол, обеспечивают возможность применения более высоких скоростей потока и более короткого времени обработки, чем таковые, которых можно достичь при использовании агарозы. Если маскированный цитокин содержит СН3-домен, для очистки применима смола Bakerbond ABX™ (J. T. Baker, Филлипсбург, Нью-Джерси).

Также доступны другие методики для очистки белка, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, HPLC с обращенной фазой, хроматография на кремнеземе, хроматография на гепарине, хроматография SEPHAROSE™ на анионообменной или катионообменной смоле (например, на колонке с полиаспарагиновой кислотой), хроматофокусирование, SDS-PAGE и осаждение сульфатом аммония, в зависимости от маскированного цитокина, подлежащего извлечению.

После любой предварительной стадии(стадий) очистки смесь, содержащую маскированный цитокин, представляющий интерес, и примеси, можно подвергать дополнительной очистке, например, посредством хроматографии гидрофобного взаимодействия при низком значении pH с применением буфера для элюирования при значении pH, составляющем от приблизительно 2,5 до 4,5, которую проводят при низких концентрациях соли (например, от приблизительно 0 М до 0,25 М соли).

В целом, различные методики получения маскированных цитокинов для применения в научно-исследовательской работе, тестирования и клинического применения

хорошо известны из уровня техники, согласуются с вышеописанными методиками и/или сочтены целесообразными специалистом в данной области техники для конкретного маскированного цитокина, представляющего интерес.

## 7. КОМПОЗИЦИИ

В некоторых аспектах в данном документе также предусмотрены композиции, содержащие любые из маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит любые из иллюстративных вариантов осуществления маскированного цитокина IL-2, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит димер любого из маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит маскированный цитокин IL-2 и дополнительно содержит один или более из компонентов, подробно описанных ниже. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, стабилизаторов, буферов, консервантов, средств, регулирующих тоничность, неионогенных поверхностно-активных веществ или детергентов, или других терапевтических средств, или активных соединений, или их комбинаций. Различные варианты осуществления композиции иногда упоминаются в данном документе как составы.

Терапевтические составы получают для хранения посредством смешивания активного ингредиента, характеризующегося необходимой степенью чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е изд., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., под ред. Gennaro, Филадельфия, Пенсильвания, 2000). Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают буферы, антиоксиданты, в том числе аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия; консерванты, изотонирующие средства, стабилизаторы, комплексы с металлами (например, комплексы Zn-белок); хелатирующие средства, такие как EDTA, и/или неионогенные поверхностно-активные вещества.

Буферы можно применять для регуляции pH в диапазоне, который оптимизирует терапевтическую эффективность, в особенности, если стабильность является зависимой от pH. Буферы могут присутствовать в концентрациях, находящихся в диапазоне от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ. Подходящие буферные средства для применения с настоящим изобретением включают как органические, так и неорганические кислоты и их соли. Например, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, фумарат, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Кроме того, буферы могут состоять из солей гистидина и триметиламина, как, например, Tris.

Консерванты можно добавлять для предупреждения роста микроорганизмов, и они, как правило, присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,2% до 1,0% (вес/об.). Примеры

подходящих консервантов, часто применяемых с терапевтическими средствами, включают октадецилдиметилбензилхлорид аммония; хлорид гексаметония; галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид, иодид), хлорид бензетония; тимеросал, фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол, м-крезол, о-крезол, п-крезол, метил-п-гидроксibenзоат, пропил-п-гидроксibenзоат, 2-феноксietанол, бутил-п-гидроксibenзоат, 2-фенилэтанол, этанол, хлорбутанол, тиомеросал, бронопол, бензойную кислоту, имидамочевину, хлоргексидин, дегидроацетат натрия, хлоркрезол, этил-п-гидроксibenзоат и хлорфенезин (3p-хлорфеноксипропан-1,2-диол).

Средства, регулирующие тоничность, иногда известные как «стабилизаторы», могут присутствовать для коррекции или поддержания тоничности жидкости в композиции. При применении с крупными заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, они часто называются «стабилизаторами», поскольку они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, тем самым снижая потенциал межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий.

Средства, регулирующие тоничность, могут присутствовать в любом количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 25% по весу или от приблизительно 1% до приблизительно 5% по весу с учетом относительных количеств других ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления средства, регулирующие тоничность, включают многоатомные сахарные спирты, трехатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

Дополнительные вспомогательные вещества включают средства, которые могут служить в качестве одного или более из следующего: (1) объемообразующие средства, (2) средства, улучшающие растворимость, (3) стабилизаторы и (4) средства, предупреждающие денатурацию или адгезию к стенке контейнера. Такие вспомогательные вещества включают многоатомные сахарные спирты (перечисленные выше); аминокислоты, такие как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и т. д.; органические сахара или сахарные спирты, такие как сахароза, лактоза, лактит, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибит, миоинизитоза, миоинозит, галактоза, галактит, глицерин, циклиты (например, инозит), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстанавливающие средства, такие как мочевины, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин,  $\alpha$ -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; белки с низкой молекулярной массой, такие как сывороточный альбумин человека, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилозу, маннозу, фруктозу, глюкозу; дисахариды (например, лактозу, мальтозу, сахарозу); трисахариды, такие как раффиноза; и полисахариды, такие как декстрин или декстран.

Неионогенные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как «смачивающие средства») могут присутствовать для облегчения солюбилизации

терапевтического средства, а также защиты терапевтического белка от агрегации, индуцированной перемешиванием, что также делает возможным избегание денатурации активного терапевтического белка или антитела при воздействии на состав напряжения поверхностного трения. Неионогенные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 1,0 мг/мл или от приблизительно 0,07 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления неионогенные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,1% вес/об., или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1% вес/об., или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,025% вес/об.

Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т. д.), полиоксамеры (184, 188 и т. д.), полиолы PLURONIC®, TRITON®, моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и т. д.), лауромакрогол 400, стеарат полиоксила 40, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Анионные детергенты, которые можно применять, включают лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты включают хлорид бензалкония или хлорид бензетония.

Для того чтобы составы применялись для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Состав можно сделать стерильным посредством фильтрации через мембраны для стерилизующей фильтрации. Терапевтические композиции в данном документе обычно помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например пакет или флакон для раствора для внутривенного введения с пробкой, которую можно проколоть иглой для подкожной инъекции.

Путь введения соответствует известным и принятым способам, например, введение осуществляется посредством одного или нескольких болюсных введений или посредством инфузии в течение длительного времени подходящим способом, например, посредством инъекции или инфузии подкожным, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным, внутриартериальным, внутриочаговым или внутрисуставным путем, посредством местного введения, ингаляции, или посредством способов, предусматривающих замедленное высвобождение или пролонгированное высвобождение.

Любой из маскированных цитокинов IL-2, описанных в данном документе, можно применять отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами, такими как в способах, описанных в данном документе. Термин «в комбинации с» охватывает два или более терапевтических средства (например, маскированный цитокин IL-2 и терапевтическое средство), которые включены в один и тот же или в отдельные составы. В некоторых вариантах осуществления термин «в комбинации с» относится к «одновременному» введению, в данном случае введение маскированного цитокина IL-2 по настоящему изобретению происходит одновременно с введением одного или более

дополнительных терапевтических средств (например, в одно и то же время или в пределах одного часа между введением(введениями) маскированного цитокина IL-2 и введением одного или более дополнительных терапевтических средств). В некоторых вариантах осуществления термин «в комбинации с» относится к последовательному введению, в данном случае введение маскированного цитокина IL-2 по настоящему изобретению происходит до и/или после введения одного или более дополнительных терапевтических средств (например, более чем один час между введением(введениями) маскированного цитокина IL-2 и введением одного или более дополнительных терапевтических средств). Средства, предусмотренные в данном документе, включают без ограничения цитотоксическое средство, цитокин, средство, направленное на молекулу иммунной контрольной точки, средство, направленное на молекулу иммуностимулятора, средство, подавляющее рост, иммуностимулятор, противовоспалительное средство или противораковое средство.

Состав в данном документе может также содержать более чем одно активное соединение, в зависимости от того, что необходимо для конкретного показания, в отношении которого осуществляется лечение, предпочтительно таковые с комплементарными видами активности, которые не влияют друг на друга нежелательным образом. В качестве альтернативы или дополнительно композиция может содержать цитотоксическое средство, цитокин, средство, направленное на молекулу иммунной контрольной точки или молекулу стимулятора, средство, подавляющее рост, иммуностимулятор, противовоспалительное средство или противораковое средство. Такие молекулы соответственно присутствуют в комбинации в количествах, которые являются эффективными для предусмотренной цели.

Состав может быть представлен в любом подходящем состоянии, таком как жидкий состав, состав в твердом состоянии (лиофилизированный) или замороженный состав. Подходы для получения каждого из данных типов составов для терапевтического применения хорошо известны из уровня техники.

## 8. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

В данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества любого маскированного цитокина IL-2, описанного в данном документе, или композиции на его основе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания у субъекта, включающие введение субъекту любой композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта (например, у пациента-человека) был диагностирован рак или субъект подвержен риску развития такого нарушения. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества любого маскированного цитокина IL-2, описанного в данном документе, или композиции на его основе, где маскированный цитокин IL-2 активируется после расщепления ферментом. В некоторых вариантах осуществления

маскированный цитокин ИЛ-2 активируется в микроокружении опухоли. Маскированный цитокин ИЛ-2 является терапевтически активным после его расщепления. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления активное средство представляет собой продукт расщепления.

Для предупреждения или лечения заболевания соответствующая дозировка активного средства будет зависеть от типа заболевания, подлежащего лечению, как определено в данном документе, степени тяжести и течения заболевания, предназначения введения средства для профилактических или терапевтических целей, предшествующей терапии, клинического анамнеза субъекта и ответа на средство, а также усмотрения лечащего врача. Средство соответственно вводят субъекту однократно или в ходе ряда лечебных процедур.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, интервал между введениями маскированного цитокина ИЛ-2, описанного в данном документе, составляет приблизительно одну неделю или больше. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, интервал между введениями маскированного цитокина ИЛ-2, описанного в данном документе, составляет приблизительно два дня или больше, приблизительно три дня или больше, приблизительно четыре дня или больше, приблизительно пять дней или больше или приблизительно шесть дней или больше. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, интервал между введениями маскированного цитокина ИЛ-2, описанного в данном документе, составляет приблизительно одну неделю или больше, приблизительно две недели или больше, приблизительно три недели или больше или приблизительно четыре недели или больше. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, интервал между введениями маскированного цитокина ИЛ-2, описанного в данном документе, составляет приблизительно один месяц или больше, приблизительно два месяца или больше или приблизительно три месяца или больше. Как используется в данном документе, интервал между введениями относится к промежутку времени между одним введением маскированного цитокина ИЛ-2 и следующим введением маскированного цитокина ИЛ-2. Как используется в данном документе, интервал, составляющий приблизительно один месяц, включает четыре недели. В некоторых вариантах осуществления лечение включает несколько введений маскированного цитокина ИЛ-2, где интервал между введениями может варьировать. Например, в некоторых вариантах осуществления интервал между первым введением и вторым введением составляет приблизительно одну неделю, и интервалы между последующими введениями составляют приблизительно две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между первым введением и вторым введением составляет приблизительно два дня, три дня, четыре дня, или пять дней, или шесть дней, и интервалы между последующими введениями составляют приблизительно одну неделю.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин ИЛ-2 вводят многократно в течение промежутка времени. Дозировка, которую вводят субъекту

множественно, в некоторых вариантах осуществления может представлять собой одну и ту же дозировку для каждого введения, или в некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин могут вводить субъекту в двух или более разных дозировках. Например, в некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-2 изначально вводится в одной дозировке один или более раз и позже вводится во второй дозировке один или более раз, начиная с более позднего момента времени.

В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид IL-2, описанный в данном документе, вводится в фиксированной дозе. В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид IL-2, описанный в данном документе, вводят субъекту в дозировке, составляющей от приблизительно 25 мг до приблизительно 500 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид IL-2 вводят субъекту в дозировке, составляющей от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 125 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 175 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 225 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 275 мг, от приблизительно 275 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 325 мг, от приблизительно 325 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 375 мг, от приблизительно 375 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 425 мг, от приблизительно 425 мг до приблизительно 450 мг, от приблизительно 450 мг до приблизительно 475 мг или от приблизительно 475 мг до приблизительно 500 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид IL-2, описанный в данном документе, вводят субъекту в дозировке, рассчитанной на основе веса или площади поверхности тела субъекта (BSA). В зависимости от типа и тяжести заболевания от приблизительно 1 мкг/кг до 15 мг/кг (например, от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг) маскированного полипептида IL-2 может быть начальной кандидатной дозировкой для введения пациенту, например, посредством либо одного или более отдельных введений, либо посредством непрерывной инфузии. Одна типичная суточная дозировка может находиться в диапазоне от приблизительно 1 мкг/кг до 100 мг/кг или больше в зависимости от факторов, упомянутых выше. Для повторных введений в течение нескольких дней или больше, в зависимости от состояния, лечение обычно будет продолжаться, пока не произойдет необходимое подавление симптомов заболевания. Одна иллюстративная дозировка маскированного полипептида IL-2 должна находиться в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. Таким образом, одна или более доз, составляющих приблизительно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг или 10 мг/кг (или любая их комбинация), могут вводиться пациенту. В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид IL-2, описанный в данном документе, вводят субъекту в дозировке,

составляющей от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от приблизительно 1,0 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид ПЛ-2, описанный в данном документе, вводят субъекту в дозировке, представляющей собой любую из 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8,0 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9,0 мг/кг, 9,5 мг/кг или 10,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид ПЛ-2, описанный в данном документе, вводят субъекту в дозировке, составляющей приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 2,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 3,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 3,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 4,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 6,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 6,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 7,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 7,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 8,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 9,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 9,5 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 15,0 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 30 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 40 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 70 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80 мг/кг, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90 мг/кг или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 100 мг/кг. Можно использовать любые значения частоты введения доз из описанных выше.

Способ лечения, предусмотренный в данном документе, представляет собой лечение нарушения или заболевания, такого как рак, с помощью любого из маскированных цитокинов ПЛ-2 или композиций, описанных в данном документе. Нарушения или заболевания, поддающиеся лечению с помощью составов по настоящему изобретению, включают лейкоз, лимфому, рак головы и шеи, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, меланому, рак молочной железы, нейробластому, рак легкого, рак яичника, остеосаркому, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак печени, рак почки, рак кожи (например, карциному из клеток Меркеля) или рак яичка.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака посредством введения любых маскированных цитокинов IL-2 или композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака посредством введения любого маскированного цитокина IL-2 или композиции, описанных в данном документе, в комбинации с противораковым средством. Противораковое средство может представлять собой любое средство, способное уменьшать рост ракового образования, препятствовать репликации раковых клеток, непосредственно или опосредованно уничтожать раковые клетки, уменьшать метастазирование, уменьшать кровоснабжение опухоли или снижать выживаемость клеток. В некоторых вариантах осуществления противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора EGFR, ингибитора HER2, ингибитора VEGFR, ингибитора CTLA-4, ингибитора BTLA, ингибитора B7H4, ингибитора B7H3, ингибитора CSF1R, ингибитора HVEM, ингибитора CD27, ингибитора KIR, ингибитора NKG2A, агониста NKG2D, ингибитора TWEAK, ингибитора ALK, антитела, нацеленного на CD52, антитела, нацеленного на CCR4, ингибитора PD-L1, ингибитора KIT, ингибитора PDGFR, ингибитора BAFF, ингибитора HD AC, ингибитора лиганда VEGF, молекулы, нацеленной на CD19, молекулы, нацеленной на FOFR1, молекулы, нацеленной на DFF3, молекулы, нацеленной на DKK1, молекулы, нацеленной на MUC1, молекулы, нацеленной на MUG 16, молекулы, нацеленной на PSMA, молекулы, нацеленной на MSFN, молекулы, нацеленной на NY-ES0-1, молекулы, нацеленной на B7H3, молекулы, нацеленной на B7H4, молекулы, нацеленной на BCMA, молекулы, нацеленной на CD29, молекулы, нацеленной на CD151, молекулы, нацеленной на CD123, молекулы, нацеленной на CD33, молекулы, нацеленной на CD37, молекулы, нацеленной на CDH19, молекулы, нацеленной на CEA, молекулы, нацеленной на клаудин 18.2, молекулы, нацеленной на CFEC12A, молекулы, нацеленной на EGFRVIII, молекулы, нацеленной на EPCAM, молекулы, нацеленной на EPHA2, молекулы, нацеленной на FCRH5, молекулы, нацеленной на FLT3, молекулы, нацеленной на GD2, молекулы, нацеленной на глипикан 3, молекулы, нацеленной на gpA33, молекулы, нацеленной на GPRC5D, молекулы, нацеленной на IL-23R, молекулы, нацеленной на IL-1RAP, молекулы, нацеленной на MCSP, молекулы, нацеленной на RON, молекулы, нацеленной на ROR1, молекулы, нацеленной на STEAP2, молекулы, нацеленной на TfR, молекулы, нацеленной на CD166, молекулы, нацеленной на TPBG, молекулы, нацеленной на TROP2, ингибитора протеасом, ингибитора ABE, ингибитора CD30, ингибитора FLT3, ингибитора MET, ингибитора RET, ингибитора IL-1(3, ингибитора MEK, ингибитора ROS1, ингибитора BRAE, ингибитора CD38, ингибитора RANKE, ингибитора B4GALNT1, ингибитора SLAMF7, ингибитора IDH2, ингибитора mTOR, антитела, нацеленного на CD20, ингибитора BTK, ингибитора PI3K, ингибитора FLT3, ингибитора PARP, ингибитора CDK4, ингибитора CDK6, ингибитора EGFR, ингибитора RAF, ингибитора JAK1, ингибитора JAK2, ингибитора JAK3, ингибитора IL-6, ингибитора IL-17, ингибитора белка Smoothened, ингибитора IL-6R, ингибитора BCL2, ингибитора PTCH, ингибитора PIGF,

ингибитора TGF $\beta$ , агониста CD28, агониста CD3, агониста CD40, агониста GITR, агониста OX40, агониста VISTA, агониста CD137, ингибитора LAG3, ингибитора TIM3, ингибитора TIGIT и ингибитора IL-2R.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака посредством введения любого маскированного цитокина IL-2, описанного в данном документе, в комбинации с противовоспалительным средством. Противовоспалительное средство может представлять собой любое средство, способное предупреждать, противодействовать, подавлять или иным образом снижать воспаление.

В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой ингибитор циклооксигеназы (COX). Ингибитор COX может представлять собой любое средство, которое ингибирует активность COX-1 и/или COX-2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор COX селективно ингибирует COX-1 (т. е. ингибитор COX ингибирует активность COX-1 больше, чем он ингибирует активность COX-2). В некоторых вариантах осуществления ингибитор COX селективно ингибирует COX-2 (т. е. ингибитор COX ингибирует активность COX-2 больше, чем он ингибирует активность COX-1). В некоторых вариантах осуществления ингибитор COX ингибирует как COX-1, так и COX-2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор COX представляет собой селективный ингибитор COX-1 и выбран из группы, состоящей из SC-560, FR122047, P6, мофезолака, TFAP, флурбипрофена и кетопрофена. В некоторых вариантах осуществления ингибитор COX представляет собой селективный ингибитор COX-2 и выбран из группы, состоящей из целекоксиба, рофекоксиба, мелоксикама, пироксикама, деракоксиба, парекоксиба, валдекоксиба, эторикоксиба, производного хромена, производного хромана, N-(2-циклогексилоксинитрофенил)метансульфонамида, парекоксиба, люмиракоксиба, RS 57067, T-614, BMS-347070, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, ABT-963, SC-58125, нимесулида, флосулида, NS-398, L-745337, RWJ-63556, L-784512, дарбуфелона, CS-502, LAS-34475, LAS-34555, S-33516, диклофенака, мефенамовой кислоты и SD-8381. В некоторых вариантах осуществления ингибитор COX выбран из группы, состоящей из ибупрофена, напроксена, кеторолака, индометацина, аспирина, напроксена, толметина, пироксикама и меклофенамата. В некоторых вариантах осуществления ингибитор COX выбран из группы, состоящей из SC-560, FR122047, P6, мофезолака, TFAP, флурбипрофена, кетопрофена, целекоксиба, рофекоксиба, мелоксикама, пироксикама, деракоксиба, парекоксиба, валдекоксиба, эторикоксиба, производного хромена, производного хромана, N-(2-циклогексилоксинитрофенил)метансульфонамида, парекоксиба, люмиракоксиба, RS 57067, T-614, BMS-347070, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, ABT-963, SC-58125, нимесулида, флосулида, NS-398, L-745337, RWJ-63556, L-784512, дарбуфелона, CS-502, LAS-34475, LAS-34555, S-33516, диклофенака, мефенамовой кислоты, SD-8381, ибупрофена, напроксена, кеторолака, индометацина, аспирина, напроксена, толметина, пироксикама и меклофенамата.

В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство

представляет собой ингибитор NF-κB. Ингибитор NF-κB может представлять собой любое средство, которое ингибирует активность пути NF-κB. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NF-κB выбран из группы, состоящей из ингибитора комплекса ИКК, ингибитора разрушения ИκB, ингибитора ядерной транслокации NF-κB, ингибитора ацетилирования p65, ингибитора связывания NF-κB с ДНК, ингибитора трансактивации NF-κB и ингибитора индукции p53.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор комплекса ИКК выбран из группы, состоящей из TPCA-1, ингибитора активации NF-κB VI (BOT-64), BMS-345541, амлексанокса, SC-514 (GK-01140), IMD-0354 и ИКК-16. В некоторых вариантах осуществления ингибитор разрушения ИκB выбран из группы, состоящей из BAY-11-7082, MG-115, MG-132, лактацистина, эпоксомидина, партенолида, карфилзомиба и MLN-4924 (певонедистата). В некоторых вариантах осуществления ингибитор ядерной транслокации NF-κB выбран из группы, состоящей из JSH-23 и ролипрама. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ацетилирования p65 выбран из группы, состоящей из галловой кислоты и анакардиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления ингибитор связывания NF-κB с ДНК выбран из группы, состоящей из GYY-4137, p-XSC, CV-3988 и простагландина E2 (PGE2). В некоторых вариантах осуществления ингибитор трансактивации NF-κB выбран из группы, состоящей из LY-294002, вортманнина и месаламина. В некоторых вариантах осуществления ингибитор индукции p53 выбран из группы, состоящей из хинакринина и флавопиридола. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NF-κB выбран из группы, состоящей из TPCA-1, ингибитора активации NF-κB VI (BOT-64), BMS-345541, амлексанокса, SC-514 (GK-01140), IMD-0354, ИКК-16, BAY-11-7082, MG-115, MG-132, лактацистина, эпоксомидина, партенолида, карфилзомиба, MLN-4924 (певонедистата), JSH-23, ролипрама, галловой кислоты, анакардиновой кислоты, GYY-4137, p-XSC, CV-3988, простагландина E2 (PGE2), LY-294002, вортманнина, месаламина, хинакринина и флавопиридола.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака посредством введения любого маскированного цитокина IL-2 или композиции, описанных в данном документе, в комбинации с противораковым терапевтическим белком. Противораковый терапевтический белок может представлять собой любой терапевтический белок, способный уменьшать рост ракового образования, препятствовать репликации раковых клеток, непосредственно или опосредованно уничтожать раковые клетки, уменьшать метастазирование, уменьшать кровоснабжение опухоли или снижать выживаемость клеток. Иллюстративные противораковые терапевтические белки могут быть представлены в форме антитела или его фрагмента, производного антитела, биспецифического антитела, Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR), слитого белка или привлекающего Т-клетки биспецифического активатора (BiTE). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака посредством введения любого маскированного цитокина IL-2 или композиции, описанных в данном документе, в

комбинации с клетками CAR-NK (естественными киллерами).

#### 9. ИЗДЕЛИЯ ИЛИ НАБОРЫ

В другом аспекте предусмотрено изделие или набор, которые содержат любой маскированный цитокин IL-2, описанный в данном документе. Изделие или набор могут дополнительно содержать инструкции по применению цитокинов в способах по настоящему изобретению. Таким образом, в определенных вариантах осуществления изделие или набор содержат инструкции по применению маскированного цитокина в способах лечения или предупреждения нарушения (например, рака) у индивидуума, включающих введение индивидууму эффективного количества маскированного цитокина. Например, в определенных вариантах осуществления изделие или набор содержат инструкции по применению маскированного полипептида IL-2 в способах лечения или предупреждения нарушения (например, рака) у индивидуума, включающих введение индивидууму эффективного количества маскированного полипептида IL-2. В определенных вариантах осуществления индивидуум представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает от заболевания, выбранного из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака головы и шеи, колоректального рака, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, меланомы, рака молочной железы, нейробластомы, рака легкого, рака яичника, остеосаркомы, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака печени, рака почек, рака кожи или рака яичка.

Изделие или набор могут дополнительно содержать контейнер. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как однокамерные или двухкамерные шприцы), пробирки и пакеты для внутривенного (IV) введения. Контейнер может быть изготовлен из ряда материалов, таких как стекло или пластик. В контейнере содержится состав. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой лиофилизированный состав. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой замороженный состав. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой жидкий состав.

Изделие или набор могут дополнительно содержать этикетку или листок-вкладыш в упаковку, которые находятся на контейнере или ассоциированы с ним, в которых могут быть указаны инструкции по восстановлению и/или применению состава. На этикетке или в листке-вкладыше в упаковку может быть дополнительно указано, что состав является применимым или предназначен для подкожного, внутривенного или других путей введения для лечения или предупреждения нарушения (например, рака) у индивидуума. Контейнер, в котором содержится состав, может представлять собой флакон для однократного применения или флакон для многократного применения, который обеспечивает возможность повторных введений восстановленного состава. Изделие или набор могут дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Изделие или набор могут дополнительно содержать другие материалы, необходимое с коммерческой, терапевтической и пользовательской точки зрения, в том числе другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листки-вкладыши в упаковку с

инструкциями по применению.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает наборы для единицы для однократного введения дозы. Такие наборы содержат контейнер с жидким составом на основе терапевтического цитокина, включающий как однокамерные, так и многокамерные предварительно заполненные шприцы. Иллюстративные предварительно заполненные шприцы доступны от Vetter GmbH, Равенсбург, Германия.

Изделие или набор в данном документе необязательно дополнительно содержат контейнер, содержащий второй лекарственный препарат, где маскированный цитокин представляет собой первый лекарственный препарат, и где изделие или набор на этикетке или в листке-вкладыше в упаковку дополнительно содержат инструкции для лечения субъекта с помощью второго лекарственного препарата в эффективном количестве.

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрено изделие или набор, содержащие составы, описанные в данном документе, для введения в устройстве для аутоинъекций. Аутоинъектор можно описать как устройство для инъекций, которое после активации будет доставлять его содержимое без необходимости дополнительного действия со стороны пациента или лица, осуществляющего введение. Они особенно подходят для самостоятельного введения терапевтических составов, где скорость доставки должна быть постоянной, и время доставки составляет более чем несколько мгновений.

## 10. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если не указано иное, предполагается, что вся специальная терминология, условные обозначения и другие технические и научные термины или терминология, используемые в данном документе, имеют такое же значение, какое обычно понимает специалист средней квалификации в области техники, к которой относится заявляемый объект. В некоторых случаях терминам с общеизвестными значениями дано определение в данном документе для ясности и/или удобства отсылки, и включение таких определений в данный документ не следует обязательно толковать как свидетельствующее о наличии существенного отличия от того, что обычно понимается в данной области техники.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными композициями или биологическими системами, которые, безусловно, могут варьировать. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не подразумевается как ограничивающая. Используемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают соответствующие формы множественного числа, если в содержании четко не указано иное. Таким образом, например, упоминание «полипептида П-2» необязательно включает комбинацию двух или более таких полипептидов и т. п.

Используемый в данном документе термин «приблизительно» относится к обычному диапазону погрешностей для соответствующего значения, хорошо известного специалисту в данной области техники. Ссылка на «приблизительно» по отношению к значению или параметру в данном документе включает (и описывает) варианты

осуществления, которые направлены непосредственно на данное значение или параметр.

Понятно, что аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном документе, включают аспекты и варианты осуществления, в которых используются выражения «включающие», «состоящие из» и «по сути состоящие из».

Используемый в данном документе термин «и/или» относится к любому из объектов, любой комбинации объектов или всем из объектов, с которыми ассоциирован данный термин. Например, предполагается, что фраза «А, В и/или С» охватывает каждый из следующих вариантов осуществления: А, В и С; А, В или С; А или В; А или С; В или С; А и В; А и С; В и С; А и В или С; В и А или С; С и А или В; А (по отдельности); В (по отдельности) и С (по отдельности).

Термин «антитело» включает поликлональные антитела, моноклональные антитела (включая полноразмерные антитела, которые содержат Fc-область иммуноглобулина), композиции на основе антител с полиэпитопной специфичностью, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела, диатела и одноцепочечные молекулы, а также фрагменты антител (например, Fab, F(ab')<sub>2</sub> и Fv). Термин «иммуноглобулин» (Ig) используется взаимозаменяемо с термином «антитело» в данном документе.

Термин «диатела» относится к малым фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, которые содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), соединенный с переменным доменом легкой цепи (VL), в одной и той же полипептидной цепи (VH-VL).

Основной 4-цепочечный блок антитела представляет собой гетеротетрамерный гликопротеин, состоящий из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Антитело IgM состоит из 5 основных гетеротетрамерных блоков наряду с дополнительным полипептидом, называемым J-цепью, и содержит 10 антигенсвязывающих сайтов, тогда как антитела IgA содержат от 2 до 5 основных 4-цепочечных блоков, которые могут полимеризоваться с образованием поливалентных агрегатов, в комбинации с J-цепью. В случае IgG молекулярная масса 4-цепочечного блока обычно составляет приблизительно 150000 дальтон. Каждая L-цепь соединена с H-цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H-цепи соединены друг с другом одной или более дисульфидными связями в зависимости от изоформа H-цепи. Каждая H- и L-цепь также содержит равномерно расположенные внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая H-цепь содержит на N-конце переменный домен (VH), за которым следуют три константных домена (CH) для каждой из  $\alpha$ - и  $\gamma$ -цепей и четыре CH-домена для изоформ  $\mu$  и  $\delta$ . Каждая L-цепь содержит на N-конце переменный домен (VL), за которым следует константный домен на его другом конце. VL выравнивается с VH и CL выравнивается с первым константным доменом тяжелой цепи (CH1). Полагают, что конкретные аминокислотные остатки образуют область стыка между переменными доменами легкой цепи и тяжелой цепи. Парное соединение VH и VL приводит к образованию одного антигенсвязывающего сайта. Структуру и свойства разных классов антител см., например, в Basic and Clinical Immunology, 8-е издание, Daniel P. Sties, Abba I.

Terr и Tristram G. Parslow (ред.), Appleton & Lange, Норуолк, Коннектикут, 1994, стр. 71 и глава 6.

L-цепь от любого вида позвоночных может относиться к одному из двух четко различающихся типов, называемых каппа и лямбда, на основании аминокислотных последовательностей их константных доменов. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей (СН) иммуноглобулины могут относиться к разным классам или изотипам. Существуют пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, содержащие тяжелые цепи, обозначенные как  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  и  $\mu$  соответственно. Классы  $\gamma$  и  $\alpha$  дополнительно подразделяются на подклассы на основании относительно незначительных различий в последовательности СН и функции, например, у людей экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут существовать в виде множества полиморфных вариантов, называемых аллотипами (обзор в Jefferis и Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7), любые из которых являются подходящими для применения в настоящем изобретении. Часто встречающиеся аллотипические варианты в человеческих популяциях представляют собой таковые, обозначенные буквами a, f, n, z.

«Выделенное» антитело представляет собой антитело, которое было идентифицировано, отделено и/или извлечено из компонента среды его продуцирования (например, естественным путем или с применением рекомбинации). В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид не находится в ассоциации со всеми другими компонентами из среды его продуцирования. Примесные компоненты среды его продуцирования, например, таковые, которые образуются из рекомбинантных трансфицированных клеток, представляют собой материалы, которые, как правило, создают помехи при научно-исследовательских, диагностических или терапевтических путях применения антитела и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В некоторых вариантах осуществления полипептид подвергают очистке (1) до более чем 95% по весу антитела, что определяют, например, с помощью метода Лоури, и в некоторых вариантах осуществления до более чем 99% по весу; (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности посредством применения секвенатора с вращающимся стаканом, или (3) до гомогенности посредством SDS-PAGE в невосстанавливающих или восстанавливающих условиях с применением окраски кумасси синим или серебром. Выделенное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, так как по меньшей мере один компонент естественной среды антитела не будет присутствовать. Однако, как правило, выделенный полипептид или антитело получают посредством по меньшей мере одной стадии очистки.

Используемый в данном документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по сути гомогенных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например,

изомеризаций, амидирований), которые могут присутствовать в незначительных количествах. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела характеризуются С-концевым отщеплением в тяжелой цепи и/или легкой цепи. Например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных остатков отщепляются на С-конце тяжелой цепи и/или легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления отщепление С-конца обеспечивает удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела характеризуются N-концевым отщеплением в тяжелой цепи и/или легкой цепи. Например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных остатков отщепляются на N-конце тяжелой цепи и/или легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления усеченные формы моноклональных антител можно получать посредством методик на основе рекомбинации. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела являются высокоспецифичными, будучи направленными на один антигенный сайт. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела являются высокоспецифичными, будучи направленными на несколько антигенных сайтов (такие как биспецифическое антитело или полиспецифическое антитело). Определение «моноклональный» указывает на характеристику антитела как полученного из по сути гомогенной популяции антител, и его не следует толковать как требующее получения антитела посредством какого-либо конкретного способа. Например, моноклональные антитела, подлежащие применению в соответствии с настоящим изобретением, можно получать посредством ряда методик, включающих, например, гибридомный способ, способы на основе рекомбинантной ДНК, технологии фагового дисплея и технологии получения антител человека или антител, подобных им, у животных, которые содержат части или все локусы иммуноглобулина человека или гены, кодирующие последовательности иммуноглобулина человека.

Термины «полноразмерное антитело», «интактное антитело» или «целое антитело» используются взаимозаменяемо и относятся к антителу в его по сути интактной форме в отличие от фрагмента антитела. В частности, целые антитела включают таковые с тяжелой и легкой цепями, включающими Fc-область. Константные домены могут представлять собой константные домены с нативной последовательностью (например, константные домены человека с нативной последовательностью) или варианты их аминокислотной последовательности. В некоторых случаях интактное антитело может иметь одну или более эффекторных функций.

«Фрагмент антитела» содержит часть интактного антитела, такую как антигенсвязывающая область, и/или переменная область интактного антитела, и/или константная область интактного антитела. Примеры фрагмента антитела включают Fc-область антитела, часть Fc-области или часть антитела, содержащую Fc-область. Примеры антигенсвязывающих фрагментов антител включают доменные антитела (dAb), фрагменты Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и Fv; диатела; линейные антитела (см. патент США № 5641870, пример 2; Zapata et al, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995]); молекулы одноцепочечных антител и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Антитела с одной тяжелой цепью или антитела с одной легкой цепью могут быть сконструированы или, в

случае тяжелой цепи, могут быть выделены от представителей семейства верблюдовых, акулы, из библиотек или от мышей, сконструированных для продуцирования молекул с одной тяжелой цепью.

Расщепление антител папаином обеспечивало получение двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, называемых «Fab-фрагментами», и остаточного «Fc-фрагмента», где обозначение отражает способность легко кристаллизоваться. Fab-фрагмент состоит из всей L-цепи наряду с доменом варибельной области H-цепи (VH) и первого константного домена одной тяжелой цепи (CH1). Каждый Fab-фрагмент является моновалентным с точки зрения связывания антигена, т. е. он содержит один антигенсвязывающий сайт. Обработка антитела пепсином приводит к получению одного крупного F(ab')<sub>2</sub>-фрагмента, который грубо соответствует двум Fab-фрагментам, соединенным дисульфидными связями, характеризующимся разной антигенсвязывающей активностью, и еще способен к поперечной сшивке с антигеном. Fab'-фрагменты отличаются от Fab-фрагментов наличием нескольких дополнительных остатков на карбокси-конце домена CH1, включающих один или более остатков цистеина из шарнирной области антитела. В данном документе Fab'-SH представляет собой обозначение для Fab', где остаток(остатки) цистеина константных доменов несут свободную тиольную группу. Изначально F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты антител получали в виде пар Fab'-фрагментов, которые содержат остатки цистеина шарнирной области между ними. Также известны другие химические сочетания фрагментов антител. Fc-фрагмент содержит карбокси-концевые части обеих H-цепей, скрепленные вместе посредством дисульфидных связей. Эффекторные функции антител определяются последовательностями и гликаном в Fc-области, области, которая также распознается Fc-рецепторами (FcR), встречающимися на определенных типах клеток.

«Процентная (%) идентичность аминокислотной последовательности» по отношению к эталонной полипептидной последовательности определяется как процентная доля аминокислотных остатков в кандидатной последовательности, которые являются идентичными аминокислотным остаткам в эталонной полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения гэпов, при необходимости, для достижения максимальной процентной идентичности последовательности и не принимая во внимание любые консервативные замены в качестве части идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процентной идентичности аминокислотной последовательности может достигаться различными путями, которые находятся в пределах уровня знаний специалиста в данной области техники, например, с применением общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, % идентичности аминокислотной последовательности

заданной аминокислотной последовательности А по отношению к аминокислотной последовательности В, с ней или по сравнению с ней (что в качестве альтернативы можно перефразировать как «заданная аминокислотная последовательность А, которая характеризуется определенным % идентичности аминокислотной последовательности или предусматривает таковой по отношению к заданной аминокислотной последовательности В, с ней или по сравнению с ней») рассчитывают следующим образом:

100 умножить на дробь  $X/Y$ ,

где X представляет собой число аминокислотных остатков, учтенных как идентичные совпадения с последовательностью при выравнивании А и В в данной программе, и где Y представляет собой общее число аминокислотных остатков в В. Будет понятно, что если длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности аминокислотной последовательности А по отношению к В не будет равен % идентичности аминокислотной последовательности В по отношению к А.

Выражение «эффекторные функции» антитела относится к тем видам биологической активности, которые обусловлены Fc-областью (Fc-областью с нативной последовательностью или Fc-областью с вариантной аминокислотной последовательностью) антитела и варьируют в зависимости от изотипа антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают: связывание C1q и комплемент-зависимую цитотоксичность; связывание Fc-рецептора; антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; обеспечение снижения количества рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточных рецепторов) и активацию В-клеток.

**Используемый в данном документе термин «аффинность связывания» относится к силе нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (например, цитокина) и ее партнера по связыванию (например, рецептора цитокина). В некоторых вариантах осуществления аффинность связывающего белка (например, цитокина) обычно может быть представлена константой диссоциации (Kd). Аффинность можно измерять посредством общепринятых способов, известных из уровня техники, включающих таковые, описанные в данном документе.**

«Выделенная» молекула нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептиды цитокина, описанные в данном документе, представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которую идентифицируют и отделяют от меньшей мере одной примесной молекулы нуклеиновой кислоты, с которой она обычно ассоциирована в среде, в которой она была получена. В некоторых вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота не находится в ассоциации со всеми компонентами, ассоциированными со средой ее продуцирования. Выделенные молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептиды и полипептиды цитокина в данном документе, находятся в форме, отличной от формы или условий, в которых они встречаются в природе. Выделенные молекулы нуклеиновой кислоты, таким образом, отличаются от нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептиды и полипептиды цитокина в данном документе, естественным путем

существующей в клетках.

Термин «фармацевтический состав» относится к препарату, который находится в такой форме, которая позволяет биологической активности активного ингредиента быть эффективной и которая не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому будет вводиться состав.

Такие составы являются стерильными.

**Используемый в данном документе термин «носители» включает фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы, которые являются нетоксичными в отношении клетки или млекопитающего, подвергающихся их воздействию в используемых дозировках и концентрациях. Часто физиологически приемлемый носитель представляет собой забуференный водный раствор с определенным уровнем pH. Примеры физиологически приемлемых носителей включают буферы, такие как фосфатный, цитратный и буферы на основе других органических кислот; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту; полипептид с низкой молекулярной массой (менее чем приблизительно 10 остатков); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие средства, такие как EDTA; сахарные спирты, такие как маннит или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, полиэтиленгликоль (PEG) и PLURONICS™.**

Используемый в данном документе термин «лечение» относится к клиническому вмешательству, разработанному для изменения естественного течения у индивидуума или в клетке, подвергающихся лечению во время протекания клинического патологического процесса. Необходимые эффекты лечения включают снижение скорости прогрессирования заболевания, смягчение или облегчение статуса заболевания и ремиссию или улучшение прогноза. Индивидуум успешно подвергается «лечению», например, если один или более симптомов, ассоциированных с нарушением (например, неопластическим заболеванием), уменьшаются или устраняются. Например, индивидуум успешно подвергается «лечению», если лечение приводит к повышению качества жизни у лиц, страдающих от заболевания, снижению дозы других лекарственных препаратов, требуемых для лечения заболевания, снижению частоты рецидивов заболевания, снижению степени тяжести заболевания, замедлению развития или прогрессирования заболевания и/или увеличению продолжительности выживаемости индивидуумов.

Используемые в данном документе выражения «совместно с» или «в комбинации с» относятся к введению одного средства для лечения в дополнение к другому средству для лечения. Таким образом, выражения «совместно с» или «в комбинации с» относятся к введению одного средства для лечения до, во время или после введения другого средства

для лечения индивидууму.

Используемый в данном документе термин «предупреждение» предусматривает обеспечение профилактики в отношении возникновения или рецидива заболевания у индивидуума. Индивидуум может являться предрасположенным, восприимчивым к нарушению или может подвергаться риску развития нарушения, но у него еще не было диагностировано нарушение. В некоторых вариантах осуществления маскированные цитокины, описанные в данном документе, применяют для замедления развития нарушения.

Как используется в данном документе, индивидуум, «подвергающийся риску» развития нарушения, может иметь или не иметь выявляемое заболевание или симптомы заболевания и может демонстрировать или не демонстрировать выявляемое заболевание или симптомы заболевания до способов лечения, описанных в данном документе. Выражение «подвергающийся риску» означает, что индивидуум имеет один или более факторов риска, которые представляют собой измеримые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания, как известно из уровня техники. Индивидуум, имеющий один или более из данных факторов риска, характеризуется более высокой вероятностью развития нарушения, чем индивидуум без одного или более из данных факторов риска.

Выражение «эффективное количество» относится к по меньшей мере количеству, эффективному, в необходимых дозировках и в течение необходимых промежутков времени, для достижения необходимого или указанного эффекта, включающего терапевтический или профилактический результат.

Эффективное количество может обеспечиваться в виде одного или более введений. «Терапевтически эффективное количество» представляет собой по меньшей мере минимальную концентрацию, требуемую для обеспечения измеримого улучшения в отношении конкретного нарушения. Терапевтически эффективное количество в данном документе может варьировать в соответствии с факторами, такими как статус заболевания, возраст, пол и вес пациента, а также способность антитела вызывать необходимый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество может также представлять собой количество, при котором любые токсические или вредные эффекты маскированного цитокина перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами. Выражение «профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и в течение необходимых промежутков времени, для достижения необходимого профилактического результата. Как правило, но не обязательно, поскольку профилактическая доза применяется у субъекта до заболевания или на ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество может быть меньше, чем терапевтически эффективное количество.

**Выражение «продолжительное» введение относится к введению лекарственного препарата(препаратов) в постоянном режиме по сравнению с краткосрочным режимом таким образом, чтобы поддерживать начальный терапевтический эффект (активность) в течение длительного промежутка времени.**

**«Прерывистое» введение представляет собой лечение, которое осуществляется не последовательно без перерыва, а является циклическим по своей природе.**

Как используется в данном документе, «индивидуум» или «субъект» представляют собой млекопитающее. В контексте лечения «млекопитающее» включает людей, домашних и сельскохозяйственных животных, а также животных зоопарков, спортивных животных или домашних питомцев, таких как собаки, лошади, кролики, крупный рогатый скот, свиньи, хомяки, песчанки, мыши, хорьки, крысы, кошки и т. д. В некоторых вариантах осуществления индивидуум или субъект представляют собой человека.

## 11. ПРИМЕРЫ

Более полное понимание настоящего изобретения будет достигаться с помощью ссылки на следующие примеры. Однако их не следует толковать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены лишь для иллюстративных целей и что с их учетом специалистам в данной области техники будут предложены различные модификации или изменения, и они подлежат включению в сущность и сферу действия данной заявки, а также объема прилагаемой формулы изобретения.

Несмотря на то, что в некоторых примерах описывается конструирование, получение и/или тестирование «маскированных» версий конструкции полипептида ПЛ-2, в некоторых примерах также используются исходные «немаскированные» версии конструкции полипептида ПЛ-2, например, для сравнения, или другие конструкции, которые предусматривают один или более из компонентов, описанных в данном документе, которые тестируют в качестве контролей для сравнения. Соответственно, описание, например, тестирования, выполняемого в отношении конструкций маскированного полипептида ПЛ-2, не обязательно означает, что немаскированные версии конструкции также не подвергались тестированию.

### **Пример 1. Конструирование маскированных полипептидов ПЛ-2**

Конструкции маскированного полипептида ПЛ-2 получают согласно сведениям в данном документе. В последующих примерах некоторые эксперименты включают применение конструкций маскированного полипептида ПЛ-2 в форме мономера, и некоторые эксперименты включают применение конструкций маскированного ПЛ-2 в форме димера, такого как димер, образованный посредством дисульфидных связей, соединяющих две копии одинаковой конструкции маскированного полипептида (гомодимер), или гетеродимер, образованный двумя разными полипептидами (см., например, таблицу 5).

Получают конструкции маскированного полипептида ПЛ-2, которые предусматривают полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент, маскирующий компонент и домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, такой как антители или его фрагмент (например, Fc-область, тяжелая цепь и/или легкая цепь). Также получают некоторые конструкции полипептида ПЛ-2, которые предусматривают полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент, соединенные с доменом, обеспечивающим увеличение

периода полужизни, которые при этом не предусматривают маскирующего компонента. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который содержит расщепляемый пептид и соединяет маскирующий компонент с полипептидом ПЛ-2 или его функциональным фрагментом, в результате чего получают активируемую конструкцию маскированного полипептида ПЛ-2. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент с доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент с маскирующим компонентом. Конструкции маскированного полипептида ПЛ-2, которые не предусматривают расщепляемого пептида в линкере, который соединяет полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент с маскирующим компонентом, также называются неактивируемыми конструкциями маскированного полипептида ПЛ-2 или неактивируемыми конструкциями полипептида ПЛ-2, поскольку они не предусматривают расщепляемого пептида. Структура и композиция иллюстративных конструкций полипептида ПЛ-2 представлены в таблице 3.

Таблица 3

Номер конструкции	Цитокин или его функциональный фрагмент (С)	Линкер (L1)	Маскирующий компонент (ММ)	Линкер (L2)	Домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Н)	Структура (направление от N- к C-концу)	Аминокислотная последовательность
AK032	SEQ ID NO: 62	-	-	-	SEQ ID NO: 65	Н-С	SEQ ID NO: 67
AK035	SEQ ID NO: 3	-	-	-	SEQ ID NO: 65	Н-С	SEQ ID NO: 68

Также получают конструкции маскированного полипептида ПЛ-2, которые предусматривают полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент, первый маскирующий компонент, второй маскирующий компонент и домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, такой как альбумин, антитело или его фрагмент (например, Fc-область, тяжелая цепь и/или легкая цепь), альбумин-связывающий пептид, IgG-связывающий пептид или полиаминокислотная последовательность. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет первый маскирующий компонент с полипептидом ПЛ-2 или его функциональным фрагментом. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет второй маскирующий компонент с полипептидом ПЛ-2 или его функциональным фрагментом. Некоторые из конструкций предусматривают расщепляемый пептид в линкере, соединяющем первый маскирующий компонент с полипептидом ПЛ-2 или его функциональным фрагментом, и/или в линкере, соединяющем второй маскирующий компонент с полипептидом ПЛ-2 или его функциональным фрагментом, в результате чего получают активируемую конструкцию маскированного полипептида ПЛ-2. Некоторые из конструкций также предусматривают

линкер, соединяющий второй маскирующий компонент с доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. Конструкции маскированного полипептида П-2, которые не предусматривают расщепляемого пептида в любом из линкеров, которые соединяют полипептид П-2 или его функциональный фрагмент с первым маскирующим компонентом или вторым маскирующим компонентом, также называются неактивируемыми конструкциями маскированного полипептида П-2 или неактивируемыми конструкциями полипептида П-2, поскольку они не предусматривают расщепляемого пептида. Структура и композиция иллюстративных конструкций полипептида П-2 представлены в таблице 4. Таблица 4

Номер конструкции	Маскирующий компонент (ММ1)	Линкер (L1)	Цитокин или его функциональный фрагмент (С)	Линкер (L2)	Маскирующий компонент (ММ2)	Линкер (L3)	Домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Н)	Структура (направление от N-к C-концу)	Аминокислотная последовательность
AK041	SEQ ID NO: 60	SEQ ID NO: 61	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 63	SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 65	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	SEQ ID NO: 66

Также получают конструкции маскированного полипептида П-2, которые предусматривают полипептид П-2 или его функциональный фрагмент, маскирующий компонент, первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, антитело или его фрагмент (например, Fc-область, тяжелую цепь и/или легкую цепь). Маскирующий компонент соединен с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, полипептид П-2 или его функциональный фрагмент соединены со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержат модификации, способствующие ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни. В одном иллюстративном варианте осуществления маскирующий компонент соединен с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и полипептид П-2 или его функциональный фрагмент соединены со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и предусматривают аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 48, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержат модификации, способствующие ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение

периода полужизни. В одном иллюстративном варианте осуществления конструкции немаскированного полипептида ПЛ-2 вариант осуществления предусматривает полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент, соединенные с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и предусматривает второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, где полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент соединены с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и предусматривают аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 48, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет маскирующий компонент с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и/или линкер, который соединяет полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. Первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, некоторых из конструкций также соединены. В некоторых конструкциях первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, некоторых из конструкций соединены посредством линкера. Некоторые из конструкций предусматривают расщепляемый пептид в линкере, соединяющем маскирующий компонент с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и/или в линкере, соединяющем полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, в результате чего получают активируемую конструкцию маскированного полипептида ПЛ-2. Конструкции маскированного полипептида ПЛ-2, которые не предусматривают расщепляемого пептида ни в линкере, который соединяет полипептид ПЛ-2 или его функциональный фрагмент со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, ни в линкере, который соединяет маскирующий компонент с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, также называются неактивируемыми конструкциями маскированного полипептида ПЛ-2 или неактивируемыми конструкциями полипептида ПЛ-2, поскольку они не предусматривают расщепляемого пептида. Структура и композиция иллюстративных конструкций полипептида ПЛ-2 представлены в таблице 5.

Таблица 5

Номер конструкции	Цитокин или его функциональный фрагмент (С)	Линкер (L1)	Маскирующий компонент (ММ)	Линкер (L2)	Домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Н)	Структура (направление от N- к C-концу)	Аминокислотная последовательность
AK081	SEQ ID	SEQ	-	-	SEQ ID	H-L1-C	SEQ ID NO:

	NO: 62	ID NO: 18			NO: 12		85
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK109	-	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 80	H-L1- MM	SEQ ID NO: 86
	SEQ ID NO: 62	-	-	-	SEQ ID NO: 81	H-C	SEQ ID NO: 87
AK110	-	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 82	H-L1- MM	SEQ ID NO: 88
	SEQ ID NO: 62	-	-	-	SEQ ID NO: 83	H-C	SEQ ID NO: 89
AK111	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 85
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK165	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 83	H-L1-C	SEQ ID NO: 90
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 84	H	SEQ ID NO: 91
AK166	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO:	-	-	SEQ ID NO: 83	H-L1-C	SEQ ID NO: 90

		18					
	-	SEQ ID NO: 75	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 82	H-L1-MM	SEQ ID NO: 92
AK167	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 45
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK168	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 45
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38
AK189	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 76	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 93
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38
AK190	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 77	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 94
	-	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38

		14					
AK191	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 20	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 46
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK192	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 76	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 95
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK193	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 77	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 96
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK197	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 21	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 47
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK203	SEQ ID	SEQ	-	-	SEQ ID	H-L1-C	SEQ ID NO:

	NO: 3	ID NO: 22			NO: 12		48
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK209	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 49
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK210	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 20	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 97
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK211	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 23	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 98
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK215	SEQ ID NO: 69	SEQ ID NO:	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 99

		18					
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38
AK216	SEQ ID NO: 70	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 100
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38
AK218	SEQ ID NO: 71	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 101
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38
AK219	SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 102
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38
AK220	SEQ ID NO: 873	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 103
	-	SEQ	SEQ ID	-	SEQ ID	H-L1-	SEQ ID NO:

		ID NO: 14	NO: 4		NO: 9	MM	38
AK223	SEQ ID NO: 74	SEQ ID NO: 18	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 104
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK235	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 49
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK253	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 23	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 98
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK304	SEQ ID NO: 69	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 105
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK305	SEQ ID NO: 69	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 105
	-	SEQ	SEQ ID	-	SEQ ID	H-L1-	SEQ ID NO:

		ID NO: 14	NO: 4		NO: 9	MM	38
AK306	SEQ ID NO: 70	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 106
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK307	SEQ ID NO: 70	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 106
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK308	SEQ ID NO: 71	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 107
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK309	SEQ ID NO: 71	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 107
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK310	SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO:	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 108

		78					
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK311	SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 108
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK312	SEQ ID NO: 73	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 109
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK313	SEQ ID NO: 73	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 109
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1- MM	SEQ ID NO: 38
AK314	SEQ ID NO: 74	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 110
	-	-	-	-	SEQ ID NO: 79	H	SEQ ID NO: 79
AK315	SEQ ID NO: 74	SEQ ID NO:	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 110

		78					
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38
AK316	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 78	-	-	SEQ ID NO: 12	H-L1-C	SEQ ID NO: 112
	-	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 9	H-L1-MM	SEQ ID NO: 38

**Пример 2. Определение характеристик маскированных полипептидов IL-2 in vitro**

Характеристики конструкций маскированного полипептида IL-2, полученных в примере 1, определяют с применением нескольких клеточных и функциональных анализов in vitro.

***Получение***

Плазмидами, кодирующими конструкции (например, конструкции маскированного полипептида IL-2), трансфицировали либо клетки Expi293 (Life Technologies A14527), либо клетки HEK293-6E (Национальный научно-исследовательский совет США; NRC). Процедуры трансфекции выполняли с применением 1 мг общей ДНК с применением PEIpro (Polyplus Transfection, 115-100) в соотношении 1:1 с общей ДНК. Каждую из ДНК и PEI добавляли к 50 мл среды OptiMem (Life Technologies 31985088) и подвергали стерилизующей фильтрации. ДНК и PEI объединяли в течение 10 минут и добавляли к клеткам Expi293 при плотности клеток, составляющей  $1,8-2,8 \times 10^6$  клеток/мл или  $0,85-1,20 \times 10^6$  клеток/мл для клеток expi293 или клеток HEK293 соответственно, и жизнеспособности, составляющей по меньшей мере 95%. Трансфекцию HEK293-6E выполняли при плотности клеток и жизнеспособности, составляющей по меньшей мере 95%, согласно тому же протоколу, который применялся для процедур трансфекции Expi293. Через 5-7 дней клетки осаждали посредством центрифугирования при  $3000 \times g$  и надосадочную жидкость фильтровали через мембрану с размером пор 0,2 мкм. Смолу с белком A (CaptivA, Repligen CA-PRI-0005) добавляли к отфильтрованной надосадочной жидкости и инкубировали в течение по меньшей мере 2 часов при 4°C со встряхиванием. Смолу укладывали в колонку, промывали с помощью 15 объемов колонки 20 mM цитрата, pH 6,5, и затем промывали с помощью 15 объемов колонки 20 mM цитрата, 500 mM хлорида

натрия, рН 6,5. Связанный белок элюировали из колонки с помощью 20 мМ цитрата, 100 мМ NaCl, рН 2,9.

Титр (мг/л) полученных иллюстративных конструкций, включая исходные (например, немаскированные) и маскированные конструкции, представлен в таблице 6 ниже.

**Таблица 6**

Конструкция ID	Титр (мг/л)		Конструкция ID	Титр (мг/л)
AK032	5,8		AK312	154
AK035	16,7		AK313	81,2
AK081	23,5			
AK111	12,7			
AK165	13,5			
AK166	17,1			
AK167	56,4			
AK168	36,1			
AK203	83,2			
AK209	27,3			
AK211	43,8			
AK235	35,9			
AK253	41,4			
AK304	19,9			
AK305	53,2			
AK306	29,3			
AK307	62,9			
AK314	60			
AK315	59,8			
AK316	69,2			

AK308	74,5	
AK309	90,8	
AK310	44	
AK311	64,9	

#### ***Анализ методом SDS-PAGE***

Для анализа методом SDS-PAGE образцы белка получали с помощью 4х буфера для образцов Лэммли (BioRad, номер по каталогу 1610747). Для восстановленных образцов добавляли 0,1 М Bond Breaker TCEP Solution (Thermo Scientific 77720) и образцы нагревали в течение 5 минут при 65°C. Белки загружали в 12-луночный NuPage 4-12% Bis-Tris Protein Gel (Invitrogen NP0322BOX) при загрузке 4 мкг белка на лунку. Гель окрашивали с применением SimplyBlue SafeStain (Invitrogen LC6065).

Как изображено на ФИГ. 4, анализ методом SDS-PAGE выполняли на проточных (FT) образцах (т. е. белках, которые не связывались с колонкой с белком А) и элюированных (E) образцах (т. е. белках, которые связывались с колонкой с белком А и элюировались из нее) после получения и очистки иллюстративных конструкций (AK304, AK305, AK307, AK308, AK309, AK310, AK311, AK312, AK313, AK314 и AK315). Эти иллюстративные данные демонстрируют, что конструкции, описанные в данном документе, можно успешно получать и очищать.

#### ***Биологические анализы с использованием репортерного гена***

Биологические анализы с использованием репортерного гена выполняют на конструкциях маскированного полипептида IL-2 наряду с немаскированными исходными конструкциями или другими контролями для наблюдения активации нисходящего пути, такого как путь JAK-STAT.

В некоторых исследованиях клетки HEK-Blue IL-2 (Invivogen) с репортерным геном применяли для тестирования активации пути JAK-STAT в соответствии со следующим способом. Клетки HEK-Blue IL-2 пересева 6 (р6) (97% живых) промывали с помощью 2х среды для анализа (DMEM+10% инактивированной нагреванием FBS), высевали в 3 планшета при 5e4 клеток/лунка в 150 мкл среды для анализа и оставляли в среде для анализа на приблизительно 2 часа для обеспечения адгезии к планшету. Каждую тестируемую конструкцию разбавляли до 300 пМ в среде для анализа, затем разбавляли 1:2 далее по планшету. Добавляли 50 мкл каждого разбавления для конечной стартовой концентрации, составляющей 75 пМ. Надосадочную жидкость клеток HEK-Blue IL-2 собирали через 24 часа, инкубировали с Quantibblue (180 мкл+20 мкл надосадочной жидкости) и 3 лунками/планшет среды для анализа при 37°C в течение 1 часа. Поглощение считывали с применением Biotek Neo2 при 625 нм.

В некоторых исследованиях клетки CTLL2 применяли для тестирования активации пути JAK-STAT в соответствии со следующим способом. Клетки CTLL2 высевали при 40000 клеток на лунку в RPMI с 10% FBS. Добавляли разбавления конструкций,

представляющих интерес, и инкубировали при 37 градусах. Через 6 часов добавляли реагент Bio-Glo и измеряли люминесценцию с помощью планшет-ридера BioTek Synergy Neo2.

#### ***Связывание рецептора***

Оценивают связывание конструкций маскированного полипептида IL-2, полученных в примере 1. Планшеты для ELISA покрывают субъединицей рецептора, такой как IL-2R $\alpha$  (также называемая CD25), IL-2R $\beta$  (также называемая CD122) или IL-2R $\gamma$  (также называемая CD132) или их комбинации. Обеспечивают связывание разбавлений конструкций маскированного полипептида IL-2 с субъединицей(субъединицами) рецептора и выявляют с применением антитела к huFc-HRP для выявления. Связывание конструкций маскированного полипептида IL-2 определяют в условиях с расщеплением протеазой и без него.

#### ***Связывание рецептора на поверхности клетки***

Оценивают связывание рецептора на поверхности клетки с конструкциями маскированного полипептида IL-2, полученными в примере 1. Обеспечивают связывание разбавлений конструкций маскированного полипептида IL-2 с лимфоцитами периферической крови или клетками культур ткани, такими как клетки CTLL2, и выявляют посредством сортировки клеток с активацией флуоресценцией (FACS) с применением антитела к huFc-FITC или к альбумину-FITC для выявления. Связывание конструкций маскированного полипептида IL-2 определяют в условиях с расщеплением протеазой и без него.

#### ***Аффинность связывания рецептора***

Оценивают аффинность связывания конструкций маскированного полипептида IL-2, полученных в примере 1. Аффинность связывания конструкций маскированного полипептида IL-2 определяют в условиях с расщеплением протеазой и без него.

Для исследований методом SPR, в ходе которых тестируют связывание конструкций маскированного и немаскированного полипептида IL-2, сенсорные чипы Reichert на основе карбоксиметилированного декстрана с гидрогелевой поверхностью покрывали конструкцией, представляющей интерес (например, конструкцией маскированного полипептида IL-2 или конструкцией немаскированного полипептида IL-2), и иммобилизовали ее при 30 мкг/мл в 10 мМ ацетате натрия, pH 5,0, посредством сочетания по аминогруппе с EDC и NHS. Получали разбавления CD25-Fc или Fc-CD122 в PBST (CD25: 16 нМ, 8 нМ, 4 нМ, 2 нМ, 1 нМ, и CD122: 500 нМ, 250 нМ, 125 нМ, 62,5 нМ, 31,25 нМ). С применением 4-канального прибора для SPR Reichert обеспечивали протекание разбавлений CD25 или CD122 над чипами с иммобилизованной конструкцией для определения скорости ассоциации при 25 градусах C. При достижении равновесия (примерно 3 минуты) проточный буфер заменяли на PBST для определения скоростей диссоциации в течение 6 минут. После каждого анализа чип восстанавливали с помощью 10 мМ глицина, pH 2,0.

На ФИГ. 5А-5D изображена эффективность мутаций в IL-2, которые предотвращают связывание с его альфа-рецептором, определенная с применением анализа методом SPR, в ходе которого тестировали связывание иллюстративной конструкции маскированного полипептида IL-2 (AK168) с CD25-Fc. На ФИГ. 5А изображено взаимодействие между AK168 и CD25-Fc, на ФИГ. 5В изображено взаимодействие между AK168, активированным MMP, и CD25-Fc, и на ФИГ. 5С изображено взаимодействие между контролем, представляющим собой рекомбинантный IL-2 человека (rhIL-2), и CD25-Fc. На ФИГ. 5D представлена таблица сводных данных, полученных для константы ассоциации ( $k_a$ ), константы диссоциации ( $k_d$ ), равновесной константы диссоциации ( $KD$ ), а также значения  $\chi^2$  и U-значения для каждого взаимодействия. Данные результаты демонстрируют, что иллюстративная конструкция маскированного полипептида IL-2 (AK168) не демонстрировала поддающегося выявлению связывания с CD25-Fc, тогда как контроль, представляющий собой rhIL-2 дикого типа, демонстрировал поддающееся выявлению связывание.

На ФИГ. 6А-6D изображено маскирование IL-2 в отношении его бета-рецептора, а также восстановление связывания после активации протеазой, определенное с применением анализа методом SPR, в ходе которого тестировали связывание иллюстративной конструкции маскированного полипептида IL-2 (AK111) с CD122-Fc. На ФИГ. 6А изображено взаимодействие между AK111 и CD122-Fc, на ФИГ. 6В изображено взаимодействие между AK111, активированным MMP, и CD122-Fc, и на ФИГ. 6С изображено взаимодействие между контролем, представляющим собой рекомбинантный IL-2 человека (rhIL-2), и CD122-Fc. На ФИГ. 6D представлена таблица сводных данных, полученных для константы ассоциации ( $k_a$ ), константы диссоциации ( $k_d$ ), равновесной константы диссоциации ( $KD$ ), а также значения  $\chi^2$  и U-значения для каждого взаимодействия. Данные результаты демонстрируют, что иллюстративная конструкция маскированного полипептида IL-2 (AK111) не демонстрировала поддающегося выявлению связывания с CD122-Fc, если она не была активирована протеазой, тогда как контроль, представляющий собой rhIL-2, демонстрировал поддающееся выявлению связывание. Дополнительные иллюстративные данные SPR приведены в таблице 7 для различных тестируемых конструкций, включая маскированные и немаскированные конструкции. Для некоторых структур, где это применимо, KD определяли для конструкции, подвергавшейся или не подвергавшейся предшествующему расщеплению протеазой.

Таблица 7

Конструкция	KD для CD25 (без расщепления протеазой)	KD для CD122 (без расщепления протеазой)	KD для CD122 (после расщепления протеазой)
rhIL2	0,878 нМ	124 нМ	N/A
AK032	1,76 нМ	260 нМ	N/A

AK035	Связывание выявлено	не	110 нМ	N/A
AK081	0,875 нМ		347 нМ	N/A
AK109	1,67 нМ		Связывание выявлено	не 118 нМ
AK110	0,911 нМ		Связывание выявлено	не 195 нМ
AK111	0,4 нМ		Связывание выявлено	не 235 нМ
AK168	Связывание выявлено	не	Не определено	175 нМ
AK215	Связывание выявлено	не		
AK216	Связывание выявлено	не		
AK218	Слабое связывание			
AK219	Слабое связывание			
AK220	Слабое связывание или связывание не выявлено			
AK223	Связывание выявлено	не		

### Расщепление

Скорость расщепления конструкций маскированного полипептида IL-2 оценивают посредством проведения анализов связывания рецептора, описанных выше, после инкубации конструкций маскированного пептида IL-2 в присутствии или в отсутствие протеазы, и где протеазу, при ее наличии, инактивируют в различные моменты времени, например, посредством добавления EDTA. Скорость расщепления также оценивают с применением электрофореза на полиакриламидном геле (PAGE) в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях и анализов общей массы и карты пептидов посредством масс-спектрометрии. Скорость расщепления также оценивают с применением анализа *ex vivo*, в ходе которого конструкции маскированного полипептида IL-2 подвергают воздействию лимфоцитов периферической крови человека, мыши или макака-крабоеда, или здоровой ткани человека, или опухолевой ткани человека.

Для некоторых исследований активации протеазы MMP10 разбавляли до 50 нг/мкл в буфере для расщепления с помощью MMP и активировали с помощью 1 мМ APMA в

течение 2 ч при 37°C. 5 мкл протеазы (всего 250 нг) из активированной протеазы инкубировали с 1 мкМ конструкций маскированного цитокина и инкубировали при 37 градусах в течение 2 часов. Расщепление оценивали посредством SDS-PAGE с применением гелей для белков AnykD™ Criterion™ TGX Stain-Free™. Сходный подход используют для тестирования расщепления другими протеазами.

На ФИГ. 7А изображена иллюстративная структура маскированного полипептида IL-2 до (слева) и после (справа) расщепления протеазой, такой как протеаза, ассоциированная с микроокружением опухоли. На ФИГ. 7В изображен анализ методом SDS-PAGE иллюстративной конструкции маскированного полипептида IL-2, которую инкубировали в отсутствие (левый ряд) или в присутствии (правый ряд) протеазы MMP10.

### **Пролиферация**

Оценивают пролиферацию линий клеток культур ткани, восприимчивых к IL-2, таких как CTLL2, YT, TF1B, LGL, NH и CT6, после обработки конструкциями маскированного полипептида IL-2, полученными в примере 1. Для экспериментов, включающих конструкции маскированного полипептида IL-2, клетки высевают в 96-луночные планшеты для культур ткани в среды без IL-2 на 2-4 часа и затем обрабатывают конструкциями маскированного полипептида IL-2 в различных концентрациях. После инкубации при 37 градусах С в течение 24-48 часов определяют количество клеток посредством добавления MTS, аламарового синего, люциферазы или сходного метаболического реагента для выявления, и колориметрические, флуоресцентные или люциферазные сигналы выявляют с помощью спектрофотометрического планшет-ридера.

Также оценивают пролиферацию иммунных клеток после обработки конструкциями маскированного полипептида IL-2, полученными в примере 1. Мононуклеарные клетки периферической крови человека, мыши или макака-крабоеда (PBMC) обрабатывают конструкциями в различных концентрациях, и пролиферацию типов клеток, таких как естественные клетки-киллеры (NK), CD8+ Т-клетки, CD4+ Т-клетки и/или клетки Treg, определяют посредством окрашивания для определенного типа клеток и анализа посредством сортировки клеток с активацией флуоресценцией (FACS). В некоторых экспериментах некоторые PBMC обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторые PBMC обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом IL-2. В некоторых экспериментах NK-клетки окрашивают как CD45+ CD3- CD56+, CD8+ Т-клетки окрашивают как CD45+ CD3+ CD8+, CD4+ Т-клетки окрашивают как CD45+ CD3+ CD4+ CD25-, и клетки Treg окрашивают как CD45+ CD3+ CD4+ CD25+ FOXP3+. В некоторых экспериментах PBMC обрабатывают в течение периода времени, составляющего пять дней. В некоторых экспериментах PBMC также окрашивают с помощью Ki67, маркера пролиферации клеток. В некоторых экспериментах PBMC метят с помощью CFSE (Sigma-Aldrich) перед обработкой и пролиферацию измеряют посредством определения степени разбавления CFSE. В некоторых экспериментах каждую конструкцию, а также алдеслейкин и/или другие контроли вводят в одной или более концентрациях, например в одной или более

концентрациях в диапазоне от 0,0001 нМ до 500 нМ.

### **Активация STAT5**

Также оценивают активацию передатчика сигнала и активатора транскрипции 5 (STAT5) после обработки конструкциями маскированного полипептида IL-2, полученными в примере 1. РВМС обрабатывают конструкциями в течение указанного промежутка времени и затем непосредственно фиксируют для сохранения статуса фосфорилирования белков, таких как STAT5. В некоторых экспериментах некоторые РВМС обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторые РВМС обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом IL-2. В некоторых экспериментах конструкции маскированного полипептида IL-2 тестируют в условиях с расщеплением (например, активацией) протеазой и без него. В некоторых экспериментах РВМС обрабатывают в течение 10 минут, 15 минут, 20 минут или 25 минут. В некоторых экспериментах каждую конструкцию, а также алдеслейкин и/или другие контроли вводят в одной или более концентрациях, например в одной или более концентрациях в диапазоне от 0,0001 нМ до 500 нМ. В некоторых экспериментах фиксированные и пермеабелизированные РВМС затем окрашивают с помощью антитела, специфичного в отношении фосфорилированного STAT5 (фосфо-STAT5), и анализируют посредством проточной цитометрии. В некоторых экспериментах измеряют уровень общего STAT5 и уровень фосфорилированного STAT5. Статус фосфо-STAT5 для определенных типов клеток, таких как NK-клетки, CD8+ Т-клетки, CD4+ Т-клетки и/или клетки Treg, определяют посредством окрашивания для выявления конкретного типа клеток. В некоторых экспериментах NK-клетки окрашивают как CD45+ CD3- CD56+, CD8+ Т-клетки окрашивают как CD45+ CD3+ CD8+, CD4+ Т-клетки окрашивают как CD45+ CD3+ CD4+ CD25-, и клетки Treg окрашивают как CD45+ CD3+ CD4+ CD25+ FOXP3+.

Также оценивают активацию STAT5 в линиях клеток мыши, таких как клетки CTLL-2, после обработки конструкциями маскированного полипептида IL-2, полученными в примере 1. В некоторых экспериментах некоторые клетки CTLL-2 обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторые клетки CTLL-2 обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом IL-2. В некоторых экспериментах конструкции маскированного полипептида IL-2 тестируют в условиях с расщеплением (например, активацией) протеазой и без него. В некоторых экспериментах клетки CTLL-2 обрабатывают в течение 10 минут, 15 минут, 20 минут или 25 минут и затем фиксируют для сохранения статуса фосфорилирования белков, таких как STAT5. В некоторых экспериментах каждую конструкцию, а также алдеслейкин и/или другие контроли вводят в одной или более концентрациях. В некоторых экспериментах измеряют уровни общего STAT5 и фосфорилированного STAT5.

В некоторых исследованиях уровни внутриклеточной активации STAT5 (сигнал pSTAT5), индуцированной IL-2, определяли следующим способом. Замороженные РВМС человека размораживали на водяной бане и добавляли к 39 мл предварительно нагретых

сред (среда RPMI1640 плюс 10% FBS, 1% P/S, 1% NEA), центрифугировали и восстанавливали в средах при  $10E6$  клеток/мл. Клетки высевали при  $5E5$  клеток на лунку в 96-луночный планшет. IL-2 (например, rhIL-2 или иллюстративную конструкцию, содержащую полипептид IL-2), разбавленный в среде, добавляли к каждой лунке и инкубировали при  $37^{\circ}C$  в течение 20 мин. Затем клетки фиксировали с помощью 200 мкл/лунка буфера для фиксации (eBiosciences) при  $4^{\circ}C$  в течение ночи. После центрифугирования фиксированные клетки повторно суспендировали в 200 мкл холодного буфера BD Phosflow и инкубировали при  $4^{\circ}C$  в течение 30 мин. После двукратного промывания клеток их обрабатывали с помощью Biolegend Human TruStain FcX (2,5 мкл в общем объеме 50 мкл на образец в буфере для окрашивания) в течение 5 мин на льду. Добавляли антитела для окрашивания; 5 мкл pSTAT5-APC (pY694, BD), 10 мкл CD56-BV421 (5.1H11, Biolegend), 10 мкл CD4-PerCP/Cy5.5 (A161A1, Biolegend) и 10 мкл CD3-FITC (UCHL1, Biolegend) и инкубировали в течение 30 мин на льду при защите от попадания света. Клетки промывали 2 раза, и повторно суспендировали, и анализировали посредством проточной цитометрии.

На ФИГ. 8A-8D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, с применением иллюстративных конструкций AK032, AK035, AK041 или rhIL-2 в качестве контроля. Уровни активации STAT5 (%) показаны для NK-клеток, CD8+ Т-клеток, эффекторных Т-клеток (Teff) и регуляторных Т-клеток (Treg). Конструкции AK032 и AK035 предусматривают полипептид IL-2, соединенный с Fc-доменом, и конструкция AK041 предусматривает полипептид IL-2, соединенный с доменом CD25 и доменом CD122. Как показано, сконструированные конструкции полипептида IL-2 в некоторых вариантах осуществления могут снижать активацию клеток Treg, одновременно сохраняя или усиливая активацию CD8+ Т-клеток и NK-клеток.

На ФИГ. 9A-9C изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, с применением иллюстративных конструкций AK081 и AK032. Тестировали конструкцию AK081 с предшествующим воздействием MMP10 и без него. Также тестировали изотипический контроль, а также отрицательный контроль без обработки с помощью IL-2. Уровни активации STAT5 (%) показаны для NK-клеток, CD8+ Т-клеток и CD4+ Т-клеток. Конструкции AK032 и AK081 предусматривают полипептид IL-2, соединенный с Fc-доменом, и конструкция AK081 предусматривает расщепляемый пептид в линкере, соединяющем полипептид IL-2 с Fc-доменом. Как показано, немаскированная мономерная конструкция полипептида IL-2 AK081 стимулирует активацию STAT5 в PBMC с активацией протеазой или без нее подобно немаскированной димерной конструкции полипептида IL-2 AK032.

На ФИГ. 10A-10D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением иллюстративных конструкций AK081 и AK111, а также контролей, которые включали rhIL-2 и антитело к RSV. Также тестировали контроль без обработки. Конструкция AK111 представляет собой иллюстративную конструкцию маскированного полипептида IL-2, которая предусматривает форму

полипептида IL-2 дикого типа (за исключением мутации С125А). Как показано на ФИГ. 10А-10D, конструкция маскированного полипептида IL-2 АК111 демонстрировала сниженную активацию STAT5 по сравнению с конструкцией немаскированного полипептида IL-2 АК081. На ФИГ. 10D представлена EC50 (пМ) и данные по кратности изменения для конструкций АК081, АК111, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На ФИГ. 11А-11D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением иллюстративных конструкций АК167 и АК168, а также контролей, которые включали rhIL-2 и антитело к RSV. Также тестировали контроль без обработки. Конструкция АК168 представляет собой иллюстративную конструкцию маскированного полипептида IL-2, которая предусматривает мутантную форму полипептида IL-2, которая обеспечивает устранение или снижение связывания CD25. Конструкция АК167 представляет собой исходную немаскированную форму конструкции АК168, которая предусматривает такой же мутантный полипептид IL-2. Как показано на ФИГ. 11А-11С, немаскированная конструкция АК167 демонстрировала сниженную активацию STAT5 по сравнению с контролем, представляющим собой rhIL-2, и конструкция маскированного полипептида IL-2 АК168 не индуцировала поддающейся выявлению активации STAT5. На ФИГ. 11D представлена EC50 (пМ) и данные по кратности изменения для конструкций АК167, АК168, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. EC50 конструкции АК168 не поддавалась выявлению (n.d.).

На ФИГ. 12А-12D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением иллюстративных конструкций АК165 и АК166, а также изотипического контроля и контроля, представляющего собой IL-2-Fc, которые предварительно подвергались (+ MMP10) или не подвергались воздействию протеазы MMP10. Конструкция АК166 представляет собой иллюстративную конструкцию маскированного полипептида IL-2, которая предусматривает форму полипептида IL-2 дикого типа (за исключением мутации С125А). Конструкция АК165 представляет собой исходную немаскированную форму конструкции АК166, которая предусматривает такой же полипептид IL-2. Обозначения, показанные на ФИГ. 12А, также применимы для ФИГ. 12В, и обозначения, показанные на ФИГ. 12С, также применимы для ФИГ. 12D. Как показано на ФИГ. 12А-12D, активация STAT5 была значительно снижена в случае конструкции маскированного АК166 (без расщепления протеазой), но восстанавливалась до уровней, сходных с таковыми для контроля, представляющего собой IL2-Fc, после воздействия активирующей протеазой MMP10.

На ФИГ. 13А-13С изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением иллюстративных конструкций АК109 и АК110, а также изотипического контроля и контроля, представляющего собой IL-2-Fc, которые предварительно подвергались (+ MMP10) или не подвергались воздействию протеазы MMP10. Конструкции АК109 и АК110 представляют собой иллюстративные конструкции маскированного полипептида IL-2, которые предусматривают домены,

обеспечивающие увеличение периода полужизни, содержащие разные мутации, способствующие гетеродимеризации. Обозначения, показанные на ФИГ. 13В, также применимы для ФИГ. 13А. Как показано на ФИГ. 13А-13С, активация STAT5 была значительно сниженной в случае маскированной конструкции АК109 и АК110 (без расщепления протеазой), но значительно повышалась до уровней, достигающих таковые для контроля, представляющего собой IL2-Fc, после воздействия активирующей протеазой MMP10.

На ФИГ. 14А-14D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, с применением конструкций АК211, АК235, АК253, АК306, АК310, АК314 и АК316, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. Это предусматривает конструкции, которые представляют собой исходные немаскированные конструкции (АК235, АК253, АК306, АК310, АК314), которые содержат различные мутации, которые модулируют связывание CD25. На ФИГ. 14D представлены данные по ЕС50 для каждой из тестируемых конструкций, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На ФИГ. 15А-15D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, с применением конструкций АК081, АК167, АК216, АК218, АК219, АК220 и АК223, которые были активированы протеазой, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. Также тестировали контроль без обработки. Это предусматривает конструкции маскированного полипептида IL-2 (АК216, АК218, АК219, АК220 и АК223), которые содержат различные мутации, которые модулируют связывание CD25. Конструкции предварительно подвергали воздействию активирующей протеазой до тестирования их способности активировать STAT5. На ФИГ. 15D представлены данные по ЕС50 для каждой из тестируемых конструкций, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На ФИГ. 16А-16С изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением конструкций АК081, АК189, АК190 и АК210, а также контроля, представляющего собой антитело к RSV. Это предусматривает конструкции маскированного полипептида IL-2 (АК189, АК190, АК210), которые содержат полипептид IL-2, содержащий мутацию С125А, и содержат такую же расщепляемую пептидную последовательность (RAAAVKSP; SEQ ID NO: 27), но при этом содержат разные линкерные последовательности вследствие различий в аминокислотных остатках на N-конце последовательности, расщепляемой протеазой. Обозначения, показанные на ФИГ. 16А, также применимы для ФИГ. 16В и 16С.

На ФИГ. 17А-17С изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением конструкций АК167, АК191, АК192 и АК193, а также контроля, представляющего собой антитело к RSV. Это предусматривает конструкции маскированного полипептида IL-2 (АК189, АК190, АК210), которые содержат полипептид IL-2, содержащий мутации R38А, F42А, Y45А, E62А и С125А, и содержат такую же расщепляемую пептидную последовательность (RAAAVKSP; SEQ ID NO: 27), но при этом содержат разные линкерные последовательности вследствие различий в

аминокислотных остатках на N-конце последовательности, расщепляемой протеазой. Обозначения, показанные на ФИГ. 17А, также применимы для ФИГ. 17В и 17С.

### **Пример 3. Определение характеристик маскированного IL-2 in vivo**

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика конструкций маскированного полипептида IL-2, полученных в примере 1, оценивают in vivo с применением моделей на мышах.

Мышей обрабатывают конструкциями внутривенно, внутривенно или подкожно, и концентрацию конструкции в плазме крови измеряют с течением времени. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом IL-2. В некоторых экспериментах у мышей, которых подвергают обработке, имеются опухоли. В некоторых экспериментах у мышей, которых подвергают обработке, нет опухолей. В некоторых экспериментах мышей обрабатывают конструкциями и кровь собирают в различные моменты времени в течение курса обработки, что может включать сбор крови до начала обработки и ее переработку с получением плазмы крови. В некоторых экспериментах кровь собирают в различные моменты времени в течение двух недель, трех недель или четырех или более недель обработки. В некоторых экспериментах измеряют среднюю концентрацию вводимых конструкций, а также алдеслейкина и/или других контролей в плазме крови. Конструкции маскированного полипептида IL-2 выявляют в образцах плазмы крови после разбавления в PBS Tween с помощью ELISA, специфичных в отношении IL-2 и Fc человека, и количественно определяют с применением стандартной кривой, полученной для каждой конструкции. Процентную долю полноразмерных и расщепленных конструкций определяют посредством вестерн-блоттинга с помощью антител к huFc-HRP и huIL-2-HRP и спектрометрии общей массы и массы пептида.

Фармакокинетика конструкций маскированного полипептида IL-2 в опухолях также оценивают in vivo с применением моделей на мышах. Мышей, у которых имеются опухоли, обрабатывают конструкциями внутривенно или подкожно и оценивают концентрацию конструкции в опухолях мышей. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом IL-2. Опухоли анализируют в отношении присутствия конструкций, а также присутствия конкретных протеаз. В некоторых экспериментах опухоли анализируют в отношении присутствия и процентной доли полноразмерных и расщепленных конструкций.

Некоторые фармакокинетические исследования выполняли согласно следующему способу. Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 ( $5 \times 10^5$  клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего  $\sim 100 \text{ мм}^3$  (день 0), мыши получали

однократную внутривенную дозу конструкции, представляющей интерес, составляющую 2 мг/кг (например, конструкции немаскированного исходного полипептида IL-2, конструкции маскированного полипептида IL-2 или конструкции нерасщепляемого маскированного полипептида IL-2) в PBS. Исследуемые конструкции включают, например, АК032, АК081, АК111, АК167, АК168, АК191, АК197, АК203, АК209 и АК211. Плазму крови собирали через 5 мин в дни 1, 2 и 5 после введения дозы. Уровни лекарственного средства определяли с применением ELISA с использованием антитела к IgG человека (клон M1310G05, Biolegend) в качестве антитела захвата и различных вторичных антител. Конъюгированные с HRP или биотином антитела к IgG человека (ab97225, Abcam) или CD122 (клон 9A2, Ancell) и IL-2 (Poly5176, Biolegend) для выявления использовали для выявления уровней общего и нерасщепленного лекарственного средства соответственно.

На ФИГ. 18А-18D описаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся, как описано выше, у мышей, несущих опухоль, с применением конструкций АК032, АК081, АК111, АК167 и АК168, а также контроля, представляющего собой антитело к RSV. На ФИГ. 18А представлено упрощенное изображение структуры каждой из тестируемых конструкций. Как указано, АК111 и АК168 представляют собой иллюстративные конструкции маскированного полипептида IL-2. Конструкции АК167 и АК168 предусматривают мутации (R38A, F42A, Y45A и E62A), которые обеспечивают устранение или снижение связывания с CD25. На ФИГ. 18А показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IgG человека, на ФИГ. 18С показаны уровни Fc-CD122 в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления CD122 человека, и на ФИГ. 18D показаны уровни Fc-IL2 в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IL-2 человека.

На ФИГ. 19А-19D описаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся, как описано выше, у мышей, несущих опухоль, с применением конструкций АК167, АК191 АК197, АК203, АК209 и АК211, а также контроля, представляющего собой антитело к RSV. На ФИГ. 19А представлено упрощенное изображение структуры каждой из тестируемых конструкций. Как указано, АК168, АК191, АК197, АК203 и АК209 представляют собой иллюстративные конструкции маскированного полипептида IL-2, каждая из которых содержит отличающуюся последовательность расщепляемого пептида в линкере, соединяющем полипептид IL-2 с доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. На ФИГ. 19В показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IgG человека, на ФИГ. 19С показаны уровни Fc-IL2 в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IL-2 человека, и на ФИГ. 19D показаны уровни Fc-CD122 в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления CD122 человека. Как показано на ФИГ. 19В, 19С и 19D, уровни Fc, уровни Fc-IL2 и уровни Fc-CD122 в плазме крови являются сходными для тестируемых конструкций маскированного полипептида IL-2.

#### **Исследование биологической активности у мышей**

Биологическую активность *in vivo* конструкций маскированного полипептида IL-2,

полученных в примере 1, оценивают *in vivo* с применением моделей на мышах, таких как мыши C57BL/6. Мышей обрабатывают конструкциями и оценивают биологическую активность *in vivo*. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом IL-2. В некоторых экспериментах у мышей, которых подвергают обработке, имеются опухоли. В некоторых экспериментах у мышей, которых подвергают обработке, нет опухолей. В некоторых экспериментах оценивают дозозависимое размножение иммунных клеток у мышей. В некоторых экспериментах мышей обрабатывают различными дозами конструкции, алдеслейкина или другого контроля. В некоторых экспериментах мышей обрабатывают в течение двух недель. Кровь собирают у мышей в различные моменты времени и затем окрашивают с применением антител к маркерам иммунных клеток, представляющим интерес. В некоторых экспериментах также определяют долгосрочную кинетику пролиферации и размножения определенных типов циркулирующих клеток, таких как CD8<sup>+</sup> Т-клетки, NK-клетки и клетки Treg, а также отношение CD8<sup>+</sup> Т-клеток и NK-клеток к CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> клеткам Treg. В некоторых экспериментах мышей оценивают в отношении трансудации, например, посредством оценки на наличие отека и лимфоцитарной инфильтрации в определенных органах, таких как легкое и печень, что определяется с помощью сырого веса и гистологической картины органа.

В некоторых исследованиях трансудацию оценивали с целью оценки потенциальных эффектов, связанных с токсичностью, опосредованных видами терапии на основе IL-2, посредством выполнения следующего способа. Исследования токсичности при многократном введении доз проводили с использованием самок мышей C57BL/6, которых приобретали в Charles River Laboratories, возраст которых составлял 8-10 недель и которые весили 18-22 граммов на момент начала исследования. Группы из 5 мышей получали ежедневные внутрибрюшинные инъекции конструкций маскированного и немаскированного IL-2 в PBS ежедневно в течение 4 или 5 дней. Тестируемые конструкции включали АК081, АК111, АК167 и АК168. Контрольное антитело также вводили в качестве контроля. Через два часа после введения последней дозы все мыши получали внутривенную инъекцию 0,1 мл 1% Evans Blue (Sigma, № по кат. E2129) в PBS. Через два часа после введения Evans Blue мышей подвергали анестезии и перфузии 10 Ед./мл гепарина в PBS. Селезенку, легкое и печень собирали и фиксировали в 3 мл 4% PFA в течение 2 дней при 4°C перед измерением поглощения надосадочной жидкости при 650 нм с помощью NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс) в качестве индикатора трансудации Evans Blue. Фиксированные органы заключали в парафин, выполняли срезы и окрашивали гематоксилином и эозином. Патоморфологические исследования и количественное определение выполняли в NovoVita Histopath Laboratory, LLC. (Оллстон, Массачусетс) в соответствии со стандартными процедурами. На ФИГ. 25А-50D изображены результаты исследования *in vivo*, описанного выше, для оценки трансудации при применении иллюстративных конструкций маскированного полипептида IL-2 АК111 и

AK168, а также конструкций немаскированного полипептида IL-2 AK081 и AK167 и контроля, представляющего собой антитело к RSV. На ФИГ. 25А показана процентная доля (%) потери веса тела, и на ФИГ. 25В, 25С и 25D показан вес в граммах для печени, легкого и селезенки соответственно для каждого.

Транссудацию, как указано посредством измерения степени транссудации красителя в ткани, также оценивали для конструкций AK081, AK111, AK167 и AK168 наряду с контролем, представляющим собой антитело к RSV, где результаты показаны на ФИГ. 26А и 26В для печени и легкого соответственно. Степень транссудации красителя измеряли на основании поглощения при 650 нм.

Транссудацию, определяемую посредством измерения степени периваскулярной инвазии мононуклеарных клеток в печень и легкое, также оценивали для конструкций AK081, AK111, AK167 и AK168 наряду с контролем, представляющим собой антитело к RSV, где результаты показаны на ФИГ. 27А и 27В для печени и легкого соответственно. Для каждого изображено среднее число мононуклеарных клеток в печени (ФИГ. 27А) и среднее число мононуклеарных клеток в легком (ФИГ. 27В). Как показано на ФИГ. 27В, например, конструкции маскированного полипептида IL-2 AK111 и AK168 не приводили к получению поддающегося выявлению количества мононуклеарных клеток в легком в отличие от немаскированных конструкций AK081 и AK167.

#### **Фенотип инфильтрирующих иммунных клеток**

Оценивают фенотип иммунных клеток, инфильтрирующих опухоли *in vivo*, в моделях на мышах, обработанных конструкциями маскированного полипептида IL-2, полученными в примере 1. Мышей обрабатывают конструкциями и оценивают фенотип иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом IL-2. Мышей, несущих опухоли, обрабатывают конструкцией, алдеслейкином или другим контролем, и опухоли, ткани, такие как печень, легкое и селезенка, и кровь собирают в различные моменты времени после введения начальной дозы, например, через пять дней, семь дней или десять дней после введения начальной дозы. В некоторых экспериментах иммунные клетки выделяют из опухолей, тканей и крови и подвергают оценке фенотипа с применением проточной цитометрии. В некоторых экспериментах выделенные иммунные клетки оценивают с применением маркеров, представляющих интерес, например таковых для CD8<sup>+</sup> Т-клеток, CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти, активированных NK-клеток, CD4<sup>+</sup> Т-клеток и CD4<sup>+</sup> клеток Treg.

В некоторых исследованиях фенотип иммунных клеток, инфильтрирующих опухоли *in vivo*, оценивали с применением следующего способа. Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 ( $5 \times 10^5$  клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мыши получали однократную внутривенную

дозу конструкции, представляющей интерес, составляющую 2 мг/кг (например, конструкции немаскированного исходного полипептида IL-2, конструкции маскированного полипептида IL-2 или конструкции нерасщепляемого маскированного полипептида IL-2) в PBS. В день 5 мышей подвергали эвтаназии посредством асфиксии с помощью CO<sub>2</sub> и собирали опухоли, печень, селезенку и кровь. Суспензии клеток получали из селезенки посредством механического разрушения и пропускания через клеточное сито с размером ячеек 40 мкм. Ткани опухоли подвергали ферментативному расщеплению с применением реагентов Miltenyi Tumor Dissociation Kit (Miltenyi, № по кат. 130-096-730), и gentleMACS Dissociator (Miltenyi) применяли для стадий механического разрушения. Эритроциты в суспензиях клеток селезенки и опухоли и в крови подвергали лизису с применением буфера АСК (Gibco, № по кат. A10492). Суспензии клеток окрашивали с помощью следующих антител: CD45 (клон 30-F11, eBioscience), CD3 (клон 2C11, Biolegend), CD8 (клон 53-6.7, BD Biosciences), CD4 (клон RM-45, BD Biosciences), FOXP3 (MF-14, Biolegend), CD25 (3C7, Biolegend), CD44 (клон IM7, eBioscience) и NKp46 (29A1.4, eBioscience). Сбор данных выполняли с помощью проточного цитометра MACSQuant Analyzer (Miltenyi) и анализировали данные с применением FlowJo.

Результаты исследований, в ходе которых тестировали ответы *in vivo* в виде процентных долей CD4, CD8, NK и Treg в селезенке, крови и опухоли, выполненных как описано выше, при использовании конструкций АК032, АК081, АК111, АК167 и АК168, а также контроля, представляющего собой IgG к RSV, показаны на ФИГ. 20А-20L. АК111 и АК168 представляют собой иллюстративные конструкции маскированного полипептида IL-2.

Результаты исследований, в ходе которых тестировали ответы *in vivo* в виде процентных долей CD4, CD8, NK и Treg в селезенке, крови и опухоли, выполненных как описано выше, при использовании конструкций АК167, АК168, АК191, АК197, АК203, АК209 и АК211, а также контроля, представляющего собой IgG к RSV, показаны на ФИГ. 21А-21L. АК168, АК191, АК197, АК203 и АК209 представляют собой иллюстративные конструкции маскированного полипептида IL-2, каждая из которых содержит отличающуюся последовательность расщепляемого пептида в линкере, соединяющем полипептид IL-2 с доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. Статистический анализ выполняли с применением однофакторного ANOVA при сравнении с нерасщепляемой конструкцией АК211.

Результаты исследований, в ходе которых тестировали ответы *in vivo* в виде процентных долей CD4, CD8, NK и Treg в селезенке, крови и опухоли, выполненных как описано выше, при использовании конструкций АК235, АК191, АК192, АК193, АК210, АК189, АК190 и АК211, показаны на ФИГ. 22А-22L. АК191, АК192, АК193, АК210, АК189 и АК190 представляют собой иллюстративные конструкции маскированного полипептида IL-2, каждая из которых содержит последовательность расщепляемого пептида в линкере, соединяющем полипептид IL-2 с доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. Линкерная последовательность в данных конструкциях

также отличается в зависимости от используемой линкерной последовательности. АК189, АК190, и АК210 содержат полипептид IL-2, предусматривающий мутацию С125А, и АК191, АК192 и АК193 содержат полипептид IL-2, предусматривающий мутации С125А, R38А, F42А, Y45А и E62А. Конструкция АК235 представляет собой немаскированную конструкцию, и конструкция АК211 содержит нерасщепляемую линкерную последовательность. Статистический анализ выполняли с применением однофакторного ANOVA при сравнении с нерасщепляемой конструкцией АК211.

Результаты исследований, в ходе которых тестировали активацию Т-клеток *in vivo* в селезенке, крови и опухоли, выполненных как описано выше, при использовании конструкций АК235, АК191, АК192, АК193, АК210, АК189, АК190 и АК211, как описано выше, показаны на ФИГ. 23А-23I. Активацию Т-клеток измеряли в виде средней интенсивности флуоресценции (MFI) CD25 в CD8+ Т-клетках, CD4+ Т-клетках или Foxp3+ клетках в селезенке, крови и опухоли. Статистический анализ выполняли с применением однофакторного ANOVA при сравнении с нерасщепляемой конструкцией АК211.

### **Расщепление *in vivo***

Оценивают расщепление конструкций маскированного цитокина IL-2 *in vivo*. В некоторых исследованиях контрольное антитело вводят для сравнения. В некоторых исследованиях расщепление *in vivo* оценивают посредством введения конструкции, представляющей интерес, в организм мыши, и захвата IgG человека через определенный промежуток времени, и последующего измерения уровней, например, IgG человека, CD122 и IL-2.

В некоторых исследованиях, в ходе которых тестировали расщепление конструкций маскированного полипептида IL-2 *in vivo*, уровни лекарственного средства (т. е. уровни введенной конструкции, включая побочные продукты расщепления) определяли с применением ELISA с использованием антитела к IgG человека (клон M1310G05, Biolegend) в качестве антитела захвата и различных антител для выявления. Конъюгированные с HRP или биотином антитела к IgG человека (ab97225, Abcam) или CD122 (клон 9A2, Ancell) и IL-2 (Poly5176, Biolegend) для выявления использовали для выявления уровней общего и нерасщепленного лекарственного средства соответственно. Концентрации расщепленного и высвобождаемого IL-2 рассчитывают посредством вычитания концентрации нерасщепленного (т. е. интактного) лекарственного средства из общей концентрации лекарственного средства. На ФИГ. 24А-24D изображены результаты исследований, в ходе которых тестировали расщепление *in vivo* иллюстративных конструкций маскированного полипептида IL-2 АК168 (последовательность расщепляемого пептида: MPYDLYHP; SEQ ID NO: 24) и АК209 (последовательность расщепляемого пептида: VPLSLY; SEQ ID NO: 28). Конструкция АК167 представляет собой конструкцию расщепляемого немаскированного полипептида IL-2, которая содержит тот же полипептид IL-2, что и конструкция маскированного АК168. Как показано на ФИГ. 24А-24D, как маскированные (АК168 и АК209), так и немаскированные (АК167) конструкции эффективно расщеплялись, и обе последовательности расщепляемого пептида

расщеплялись. На ФИГ. 24Е изображены результаты фармакокинетического исследования общей концентрации IgG в плазме крови (мкг/мл) для общих уровней конструкций АК167, АК168 и АК209 и для уровней нерасщепленных форм каждой конструкции.

### **Эрадикация опухоли и подавление метастазирования**

Способность конструкций маскированного полипептида IL-2, полученных в примере 1, способствовать эрадикации опухоли и подавлять метастазирование оценивают *in vivo* с применением моделей на мышах, таких как модели с сингенными опухолями MC38, CT26 и B16F10.

Мышам подкожно имплантируют опухолевые клетки и обеспечивают рост опухолей до пальпируемого размера. Мышей, несущих опухоль, обрабатывают конструкциями маскированного IL-2 или конструкциями маскированного полипептида IL-15 и объем опухоли измеряют на протяжении курса обработки. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторых мышей обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом IL-2. Объем опухоли периодически измеряют на протяжении курса обработки. В некоторых экспериментах вес тела также периодически измеряют на протяжении курса обработки. В некоторых экспериментах образцы плазмы крови получают на протяжении курса обработки и анализируют в отношении фармакокинетики, фармакодинамики, расщепления и маркеров в крови, таких как маркеры для CD8<sup>+</sup> Т-клеток, CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти, активированных NK-клеток, CD4<sup>+</sup> Т-клеток и CD4<sup>+</sup> клеток Treg.

Способность конструкций маскированного полипептида IL-2 подавлять метастазирование также оценивают *in vivo* с применением моделей на мышах, подходящих для исследований метастазирования, таких как модели с сингенными опухолями CT26 для оценки метастазирования в легкие. Мышам подкожно имплантируют опухолевые клетки. В некоторых экспериментах обеспечивают рост опухолей до пальпируемого размера до обработки. В некоторых экспериментах обработку начинают до того, как опухоли вырастут до пальпируемого размера. Мышей, несущих опухоль, обработанных конструкциями маскированного IL-2, оценивают в отношении метастазирования опухолевых клеток в ткани, такие как легкие, печень и лимфоузлы.

В некоторых исследованиях модель с сингенной опухолью применяли для оценки способности конструкции маскированного полипептида IL-2 обеспечивать уменьшение объема опухоли в соответствии со следующим способом. Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~125 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения доз АК081, АК111, АК167 или АК168, составляющих 2 мг/кг, или антитела к RSV в качестве контроля в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно три раза в неделю в количестве 6 доз. Рассчитывали объем опухоли (длина\*(ширина<sup>2</sup>)/2) с применением штангенциркуля и

регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. На ФИГ. 28А и 28В показаны результаты исследования с использованием модели с сингенной опухолью, в ходе которого оценивали объем опухоли и вес тела на протяжении курса обработки. Как показано на ФИГ. 28А, обработка с применением иллюстративных конструкций полипептида II-2, включая маскированные конструкции АК111 и АК168, приводила к подавлению роста опухоли с течением времени по сравнению с контролем, представляющим собой антитело к RSV. Как показано на ФИГ. 28В, наблюдалось общее отсутствие снижения веса тела, если мышей обрабатывали маскированными конструкциями АК111 и АК168.

#### **Биологическая активность у макаков-крабоедов**

Биологическую активность *in vivo* конструкций маскированного полипептида II-2, полученных в примере 1, оценивают *in vivo* у макаков-крабоедов. Макаков-крабоедов обрабатывают конструкциями и оценивают биологическую активность, фармакокинетику и расщепление *in vivo*. В некоторых экспериментах некоторых обезьян обрабатывают контролями для сравнения. В некоторых экспериментах некоторых обезьян обрабатывают алдеслейкином в качестве контроля для обработки маскированным полипептидом II-2. В некоторых экспериментах обезьян обрабатывают различными дозами конструкции, алдеслейкина или другого контроля. Кровь собирают у обезьян в различные моменты времени и затем оценивают в отношении определенных типов клеток, таких как CD8+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки памяти, активированные NK-клетки, CD4+ Т-клетки и клетки CD4+ Treg, и/или маркеров, представляющих интерес, таких как маркеры дозозависимого ответа общих лимфоцитов, Ki67+, и растворимый CD25. В некоторых экспериментах оценивают долгосрочную кинетику пролиферации и размножения определенных типов циркулирующих Т- и NK-клеток. В некоторых экспериментах фармакокинетику и расщепление конструкций маскированного полипептида II-2 определяют посредством ELISA, PAGE и масс-спектрометрии.

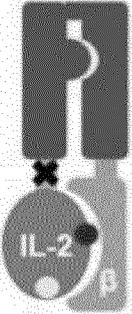
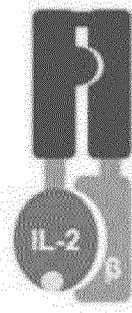
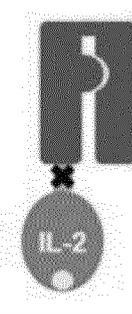
Для тестирования профиля безопасности иллюстративных конструкций маскированного полипептида II-2 у приматов, отличных от человека, проводят исследование с подбором дозы в соответствии со следующим способом. Группы из 3 здоровых самцов макаков-крабоедов (*Macaca fascicularis*) произвольно распределяют для получения однократной внутривенной болюсной дозы, составляющей 2 мл/кг, активируемых (т. е. расщепляемых) белков, представляющих собой маскированные полипептиды II-2, или белков, представляющих собой нерасщепляемые маскированные полипептиды II-2, при 10, 30 и 100 нмоль/кг в 100 мМ натрий-цитратном буфере (pH 5,5). Третья группа получает исходный немаскированный расщепляемый белок при 3, 10 и 30 нмоль/кг в качестве положительного контроля. Данной третьей группе вводят дозы в более низком диапазоне с учетом более высокой активности исходных немаскированных молекул. Дозы рассчитывают в молях, чтобы учесть различия в молекулярной массе. Образцы крови собирают перед введением дозы и через 1, 24, 48, 72, 96, 168, 264 и 336 часов после введения дозы. Автоматический гематологический анализатор применяют для мониторинга изменений в подгруппах лимфоцитов и химических показателей сыворотки

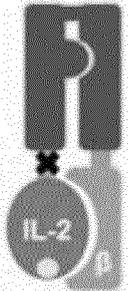
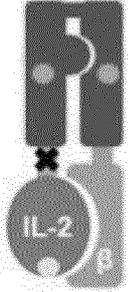
крови. Уровни общего и интактного (т. е. нерасщепленного) лекарственного средства измеряют в плазме крови с применением специализированного ELISA, как описано выше. Уровни растворимого CD25 измеряют с помощью ELISA (R&D systems, № по кат. DR2A00) для мониторинга иммунной стимуляции. Уровни воспалительных цитокинов в плазме крови количественно определяют с применением специализированного мультиплексного электрохемилюминесцентного анализа (Meso Scale Discovery). Мониторинг кровяного давления осуществляют в качестве индикатора синдрома трансудации. РК анализируют с применением ELISA, в ходе которого захватывается IL-2 и выявляется Fc человека, и посредством ELISA, в ходе которого захватывается Fc человека и выявляется Fc человека.

#### **Пример 4**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 ( $5 \times 10^5$  клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего  $\sim 100 \text{ мм}^3$  (день 0), мыши внутрибрюшинно получали однократную высокую дозу различных конструкций Fc-IL-2 в PBS. Плазму крови собирали через 5 мин в дни 3, 5 и 7 после введения дозы.

Применяемые конструкции представляют собой следующие.

<p><b>AK443</b> (VPLSLY) Выключенный IL-2</p>	
<p><b>AK211</b></p>	
<p><b>AK235</b> (VPLSLY)</p>	

<b>AK209</b> (VPLSLY)	
<b>AK471</b> (VPLSLY) Мутантный FcRn	

Иммунофенотипирование выполняли с применением способа на основе FACS. В день 5 мышей подвергали эвтаназии посредством асфиксии с помощью CO<sub>2</sub> и собирали опухоли, печень, селезенку и кровь. Суспензии клеток получали из селезенки посредством механического разрушения и пропускания через клеточное сито с размером ячеек 40 мкм. Ткани опухоли подвергали ферментативному расщеплению с применением реагентов Miltenyi Tumor Dissociation Kit (Miltenyi, № по кат. 130-096-730), и gentleMACS Dissociator (Miltenyi) применяли для стадий механического разрушения. Эритроциты в суспензиях клеток селезенки и опухоли и в крови подвергали лизису с применением буфера АСК (Gibco, № по кат. A10492).

Суспензии клеток окрашивали с помощью следующих антител: CD45 (клон 30-F11, eBioscience), CD3 (клон 2C11, Biolegend), CD8 (клон 53-6.7, BD Biosciences), CD4 (клон RM-45, BD Biosciences). Сбор данных выполняли с помощью проточного цитометра MACSQuant Analyzer (Milenyi) и анализировали данные с применением FlowJo.

Уровни лекарственного средства определяли с применением ELISA с использованием антитела к IgG человека (клон M1310G05, Biolegend) в качестве антитела захвата и различных вторичных антител. Конъюгированные с HRP или биотином антитела к IgG человека (ab97225, Abcam) или CD122 (клон 9A2, Ancell) и IL-2 (Poly5176, Biolegend) для выявления использовали для выявления уровней общего и нерасщепленного лекарственного средства соответственно.

AK471 с мутацией I253A в FcRn индуцировала устойчивое размножение CD8 Т-клеток в микроокружении опухоли, оставаясь при этом неактивной по периферии, как показано на фигурах 29А и 29В.

AK471 характеризуется незначительно более коротким периодом полужизни по сравнению с аглико-hIgG1, как показано на фигурах 30 А, В и С.

Отсутствует подтверждение расщепления или декапитации для АК471 в плазме крови (фигуры 31 А, В и С).

### **Пример 5**

#### **Краткое описание мутаций с заменой Cys на Ser в CD122**

Два свободных цистеина в маскирующем домене CD122 подвергали мутации с заменой на остатки серина для повышения стабильности белка и уменьшения рисков при разработке, включающих, без ограничения теорией, агрегацию, окисление и иммуногенность. Мутантный вариант оценивали в исследовании стабильности с ускоренной деградацией, где контроль и мутантный вариант с заменой Cys на Ser инкубировали в течение длительного времени (3 недели) при повышенной температуре (40°C) и при ряде значений pH. Для оценки влияния мутаций цистеина выполняли различные анализы. Результаты показывают, что мутантный вариант с заменой Cys на Ser обеспечивал отчетливое повышение стабильности белка, что подтверждалось значительным снижением агрегации в стрессовых условиях. После инкубации в течение 3 недель при pH 8,0 конструкции с мутированными остатками цистеина демонстрируют низкие уровни агрегации по сравнению с контрольными конструкциями, которые не содержат мутации цистеина, которые характеризуются более чем пятидесятипроцентной (50) агрегацией, измеренной посредством SEC-HPLC. Результаты анализа методом CE-SDS продемонстрировали, что конструкция с мутированными остатками цистеина остается неагрегированной (>99%) при инкубации при pH 6,0 и pH 8,0, при этом контрольные конструкции характеризовались уровнями агрегации вплоть до пятнадцати (15) процентов.

Кроме того, конструкции с мутированными остатками цистеина в маскирующем белке CD122 взаимодействуют с белком IL-2 образом, сходным с таковым для контрольных конструкций, которые содержат маскирующий белок CD122 дикого типа (т. е. без мутации остатков цистеина). Кроме того, конструкции с мутированными остатками цистеина в маскирующем белке CD122 являются сходными с контрольными конструкциями, которые содержат маскирующий белок CD122 без мутации остатков цистеина, как в функциональных анализах, так и в исследованиях фармакодинамики.

#### **Экспериментальные протоколы**

##### **Исследование стабильности**

Образцы инкубировали в аэрируемом инкубаторе Galaxy 170 S, установленном на 40°C. Тестировали три буферные системы: 20 mM цитрат с pH 5,0, 20 mM гистидин с pH 6,0 и 20 mM Tris с pH 8,0. pH каждой калибровали при комнатной температуре (примерно 27°C) и буферы регулировали в пределах 0,05 единицы pH с помощью HCl/NaOH. Буферы фильтровали с помощью фильтров-насадок с размером пор 0,22 мкм. В образцах осуществляли замену буфера на стартовый буфер в примерно 3000 раз большем количестве посредством спиновой концентрации. Аликвоты образцов извлекали в стерильных условиях в день 0, 1, 3, 7, 14 и 21 и хранили при -80°C перед их оценкой в ходе нижеуказанных аналитических тестов.

##### **SEC-HPLC**

Систему для HPLC применяли для оценки уровня агрегации в инкубированных образцах; систему калибровали в соответствии со стандартами молекулярной массы. Уровни высокомолекулярных соединений («HMWS») измеряли в каждом образце. Повышение уровня HMWS указывало на повышение уровней агрегации.

Результаты данных исследований показаны на фигурах 32А и 32В. Обозначения представляют собой номера «АК» молекул, где АК341 представляет собой мутантную форму с заменой Cys на Ser, и АК209 представляет собой контроль.

#### CE-SDS

CE-SDS проводили с помощью устройства LabChip. В целом, восстанавливающее средство применяли для экспериментов в восстанавливающих условиях. Образцы подвергали воздействию высокой температуры перед загрузкой образцов в 96-луночный планшет для ПЦР. Рекombинантный IL-2 человека применяли в качестве контроля, представляющего собой низкомолекулярный белок. Уровни HMWS измеряли в каждом образце. Повышение уровня HMWS указывало на повышение уровней агрегации.

Результаты данных исследований показаны на фигурах 33А-33D. Обозначения представляют собой номера «АК» молекул, где АК341 представляет собой мутантную форму с заменой Cys на Ser, и АК209 представляет собой контроль.

АК #	Субстрат для протеазы	Сайт для протеазы на	Домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни
АК209	VPLSLY	IL-2	agly-hlgG1
АК341*	VPLSLY	IL-2	agly-hlgG1
АК438	VPLSLY	CD122	agly-hlgG1
АК471	VPLSLY	IL-2	FcRn I253A
АК508	VPLSLY	CD122	FcRn I253A
АК504	VPLSLY	IL-2	hlgG4
АК511	VPLSLY	CD122	hlgG4
АК203	DSGGFMLT	IL-2	agly-hlgG1
АК442	DSGGFMLT	CD122	agly-hlgG1
АК168	MPYDLYHP	IL-2	agly-hlgG1
АК252	MPYDLYHP	CD122	agly-hlgG1
АК509	MPYDLYHP	IL-2	FcRn I253A
АК510	MPYDLYHP	CD122	FcRn I253A
АК191	RAAAVKSP	IL-2	agly-hlgG1
АК503	RAAAVKSP	CD122	agly-hlgG1
АК211 – нерасщепляемая			
АК253 – исходная (немаскированная); без сайта расщепления; всегда активная			

АК341\* содержит две мутации cys → ser в CD122

#### **Противоопухолевая активность - АК438 и АК442**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей

рандомизировали для получения конструкций Fc-IL-2 в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6. Рассчитывали объем опухоли (длина\*(ширина<sup>2</sup>)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм<sup>3</sup>) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 34А и В.

#### **Сравнение размножения CD8 Т-клеток на периферии (селезенка) и в опухоли - АК438 и АК442**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6.

Имунофенотипирование в день 7 выполняли с применением способа на основе FACS в периферической крови. Эритроциты подвергали лизису с применением буфера АСК (Gibco, № по кат. А10492). Суспензии клеток окрашивали с помощью следующих антител: CD45 (клон 30-F11, eBioscience), CD3 (клон 2C11, Biolegend), CD8 (клон 53-6.7, BD Biosciences), CD4 (клон RM-45, BD Biosciences) и Ki-67 (клон SOLA15, eBioscience). Сбор данных выполняли с помощью проточного цитометра MACSQuant Analyzer (Milenyi) и анализировали данные с применением FlowJo. Выполняли однофакторный ANOVA с апостериорным критерием Бонферрони для определения статистической значимости обработки по сравнению с контролем АК211) (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$ ; \*\*\*\* $P < 0,0001$ ).

Результаты показаны на фигурах 35А и В.

#### **Противоопухолевая активность - АК252, АК438, АК209 и АК471**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5×10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6. Рассчитывали объем опухоли (длина\*(ширина<sup>2</sup>)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм<sup>3</sup>) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 36А и 36В.

#### **Сравнение размножения CD8 Т-клеток на периферии (селезенка) и в опухоли - АК252, АК438, АК209, АК471**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6.

Иммунофенотипирование в день 7 выполняли с применением способа на основе FACS в периферической крови. Эритроциты подвергали лизису с применением буфера АСК (Gibco, № по кат. A10492). Суспензии клеток окрашивали с помощью следующих антител: CD45 (клон 30-F11, eBioscience), CD3 (клон 2C11, Biolegend), CD8 (клон 53-6.7, BD Biosciences), CD4 (клон RM-45, BD Biosciences) и Ki-67 (клон SOLA15, eBioscience). Сбор данных выполняли с помощью проточного цитометра MACSQuant Analyzer (Milenyi) и анализировали данные с применением FlowJo. Выполняли однофакторный ANOVA с апостериорным критерием Бонферрони для определения статистической значимости обработки по сравнению с контролем АК211) (\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001; \*\*\*\*P<0,0001).

Результаты показаны на фигурах 37А и 37В.

#### **Противоопухолевая активность - АК252, АК442, АК203, АК508 и АК510**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6. Рассчитывали объем опухоли (длина\*(ширина<sup>2</sup>)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм<sup>3</sup>) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 38А и 38В.

#### **Сравнение размножения CD8 Т-клеток на периферии (селезенка) и в опухоли - АК252, АК442, АК203, АК508 и АК510**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6.

Иммунофенотипирование в день 7 выполняли с применением способа на основе

FACS в периферической крови. Эритроциты подвергали лизису с применением буфера АСК (Gibco, № по кат. A10492). Суспензии клеток окрашивали с помощью следующих антител: CD45 (клон 30-F11, eBioscience), CD3 (клон 2C11, Biolegend), CD8 (клон 53-6.7, BD Biosciences), CD4 (клон RM-45, BD Biosciences) и Ki-67 (клон SOLA15, eBioscience). Сбор данных выполняли с помощью проточного цитометра MACSQuant Analyzer (Milenyi) и анализировали данные с применением FlowJo. Выполняли однофакторный ANOVA с апостериорным критерием Бонферрони для определения статистической значимости обработки по сравнению с контролем АК211) (\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001; \*\*\*\*P<0,0001).

Результаты показаны на фигурах 39А и 39В.

#### **Противоопухолевая активность - АК252, АК508, АК509, АК510, АК511**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6. Рассчитывали объем опухоли (длина\*(ширина<sup>2</sup>)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм<sup>3</sup>) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 40А-40D.

#### **Сравнение размножения CD8 Т-клеток на периферии (селезенка) и в опухоли - АК252, АК508, АК509, АК510, АК511**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6.

Имунофенотипирование в день 7 выполняли с применением способа на основе FACS в периферической крови. Эритроциты подвергали лизису с применением буфера АСК (Gibco, № по кат. A10492). Суспензии клеток окрашивали с помощью следующих антител: CD45 (клон 30-F11, eBioscience), CD3 (клон 2C11, Biolegend), CD8 (клон 53-6.7, BD Biosciences), CD4 (клон RM-45, BD Biosciences) и Ki-67 (клон SOLA15, eBioscience). Сбор данных выполняли с помощью проточного цитометра MACSQuant Analyzer (Milenyi) и анализировали данные с применением FlowJo. Выполняли однофакторный ANOVA с апостериорным критерием Бонферрони для определения статистической значимости обработки по сравнению с контролем АК211) (\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001;

\*\*\*\*P<0,0001).

AK252++ получали в собственной лаборатории, номер партии AK252-06B, AK252 получали в ATUM, № партии AK252-A-01A.

Результаты показаны на фигурах 41А и 41В.

#### **Противоопухолевая активность - АК252, АК438, АК442, АК209, АК341**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5×10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6. Рассчитывали объем опухоли (длина\*(ширина<sup>2</sup>)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм<sup>3</sup>) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 42А и 42В.

#### **Спленомегалия и отек легких - АК252, АК438, АК442, АК209, АК341**

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x10<sup>5</sup> клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм<sup>3</sup> (день 0), мышей рандомизировали для получения АК253 при очень низком уровне дозы и всех других конструкций Fc-IL-2 при высоком уровне дозы в PBS. Мышам вводили дозы внутривенно в дни 0, 3 и 6. Ткани собирали и взвешивали в день 6.

Результаты показаны на фигурах 43А и 43В.

#### **Пример 7**

#### **Расщепление пептидов надосадочной жидкостью культуры NAT по сравнению с RCC**

Последовательности, содержащие расщепляемые пептиды (показанные жирным шрифтом ниже), инкубировали либо в надосадочной жидкости культуры «NAT» (нормальной соединительной ткани), либо в надосадочной жидкости культуры «RCC» (почечноклеточной карциномы) для тестирования специфичности расщепления каждого пептида.

В этой связи секвенирование пептидов посредством масс-спектрометрии применяли для идентификации расщепленных фрагментов, полученных для синтетических пептидов, показанных в таблице ниже, с применением опубликованной методики, называемой мультиплексным профилированием субстрата посредством масс-спектрометрии (O'Donoghue A.J. et al. Nat Methods. 2012 Nov;9(11):1095-100.) Мониторинг расщепления в данных реакциях осуществляли с течением времени, и пептиды, расщепление которых наблюдалось в наиболее ранние моменты времени, считали наиболее чувствительными к

протеолитической активности в образцах кондиционированных сред.

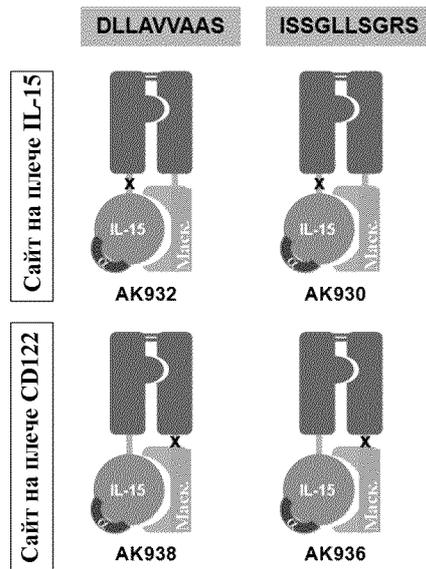
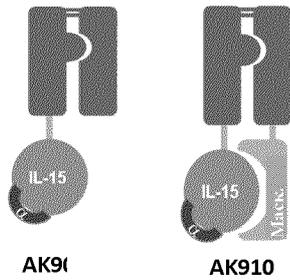
Результаты были следующими.

Субстрат	Последовательность синтетического пептида AMSP-MS (Последовательности, выделенные жирным шрифтом, демонстрируют расщепляемый пептид; * обозначает сайт расщепления)	NAT	RCC	Наиболее ранний момент времени расщепления - NAT	Наиболее ранний момент времени расщепления - RCC
AK-15	RSGVPLS*LYSGSGGGK	0	3/5		15 мин
AK-18	RSGMP*YDLY*HPSGK	5/5	5/5	15 мин	15 мин
AK-21	RGPDSGGF*ML*TSGK	3/5	5/5	15 мин	15 мин
AK-28	RSGSGHEQLTVSGGSK	0	0		
AK-49	RSGR*AAAVKSPSGK	0	3/5		15-60-240 мин
AK-02	RSGGISSGLLSGRS*D*N*HSGK	5/5	5/5	15-60 мин	15-60 мин
AK-50	RGDLLAVVA*ASGGK	0	5/5		15-60 мин
AK-88	RGGISSGLL*SG*RSKGK	0	5/5		15-60 мин

Было обнаружено, что расщепляемые пептиды DLLAVVA\*AS и ISSGLL\*SG\*RS являлись наиболее специфичными. Последовательности, содержащие данные пептиды, не расщеплялись в культуре NAT, однако расщеплялись при каждом анализе в культуре RCC.

### **Пример 8**

В данном примере применяли следующие конструкции:



Подробная информация о характеристиках домена и последовательностях каждой молекулы АК является следующей.

AK904	1-я полипептидная цепь: Fc(впадина)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	DNA158
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-IL15      V1 нерасщепляемый (N71Q, N79Q)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTL MISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL	AK904

		<p>TVL  HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKA  KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW  CLV  KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  VLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS  VMHE  ALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSS  GGGSG  PSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHID  ATLY  TESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  GDASI  HDTVENLILAQNSLSSNGQVTEGCKE  CEEL  EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS</p>	
AK910	<p>1-я полипептидная цепь:  Fc(впадина)  CD122(C122S, C168S)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPE  VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  HNAKTKPRE  EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKAL  PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRD  ELTKNQVSLV  CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDSDG  SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  HEALHNHYTQ  KSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSR  ANISCVWSQ  DQALQDTSCQVHAWPDRRRRNQTCE  LLPVSQASW  ACNLIIGAPDSQKLTIVDIVTLRVLCRE</p>	DNA440

		<p>GVRWRVMA  IQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRS  NISWEISQAS  HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT  LKQKQEWIS  LETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWS  PWSQPLAF  RTKPAALGKD</p>	
	<p>2-я полипептидная цепь:  Fc(выступ)-IL15 V1  нерасщепляемый  (N71Q, N79Q)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL  TVL  HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKA  KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW  CLV  KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  VLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS  VMHE  ALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSS  GGGSG  PSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHID  ATLY  TESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  GDASI  HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTEGCKE  CEEL  EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS</p>	DNA904
AK932	<p>1-я полипептидная цепь:  Fc(впадина)  CD122(C122S, C168S)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPE  VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  HNAKTKPRE</p>	DNA440

		<p>EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKAL  PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD  ELTKNQVSLV  CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDSDG  SFFLVSFKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  HEALHNHYTQ  KSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSR  ANISCVWSQ  DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE  LLPVSQASW  ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE  GVRWRVMA  IQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRS  NISWEISQAS  HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT  LKQKQEWIS  LETLPDTPQYEFQVRVKPLQGEFTTWS  PWSQPLAF  RTKPAALGKD</p>	
	<p>2-я полипептидная цепь:  Fc(выступ)-  [DLLAVVAAS]-IL15  (N71Q, N79Q)  *расщепляемый пептид  выделен жирным  шрифтом</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  NAKTKPREE  QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  CKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDE  LTKNQVSLW  CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT  TPPVLDSDGS  FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH  EALHNHYTQKS  LSLSPGSGSDLLAVVAASSGPGSGNWW  NVISDLKKIE</p>	<p>DNA924</p>

		DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLELQVISL ESGDASIHDTVENLILAQNSLSSNGQV TESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	
AK938	1-я полипептидная цепь: Fc(впадина)- [DLLAVVAAS]-CD122 *расщепляемый пептид выделен жирным шрифтом	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD KSRWQQ GNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG SGSPSGD <b>LLAVVAASSGPGSGSPAVNGTSQFTCF</b> YNSRANISC VWSQDGalQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTL RVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVV HVETHRSN ISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTL KQKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPL QGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	DNA822
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW	DNA904

	(N71Q, N79Q)	<p>YVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL  TVL  HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKA  KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW  CLV  KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  VLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS  VMHE  ALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSS  GGGSG  PSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHID  ATLY  TESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  GDASI  HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKE  CEEL  EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS</p>	
AK930	<p>1-<sup>я</sup> полипептидная цепь:  Fc(впадина)  CD122(C122S, C168S)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPE  VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  HNAKTKPRE  EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKAL  PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRD  ELTKNQVSLV  CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDSDG  SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  HEALHNHYTQ  KSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSR  ANISCVWSQ  DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE</p>	DNA440

		LLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCRE GVRWRVMA IQDFKPFENLR LMAPISLQVVHVETHRS NISWEISQAS HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWIS LETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWS PWSQPLAF RTKPAALGKD	
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)- [ISSGLLSGRS]-IL15 (N71Q, N79Q) *расщепляемый пептид выделен жирным шрифтом	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPP CRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQ PENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVD KSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GGSSGGS <b>PISSGLLSGRSSGPGSGSNWVNVISDLK</b> KIEDLIQSMH IDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEL QVISLESGDA SIHDTVENLILAQNSLSSNGQVTESGC KECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	DNA922
AK936	1-я полипептидная цепь: Fc(впадина)- [ISSGLLSGRS]-CD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTK	DNA823

		<p>PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPV LDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPISSGLL SGRSSGGGAV NGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQ DTSCQVHAW PDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILG APDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKP FENLRLMA PISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFE RHLEFEAR TLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLET LTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTK PAALGKD</p>	
	<p>2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q, N79Q)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW CLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV VLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS</p>	<p>DNA904</p>

	<b>VMHE</b> <b>ALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSS</b> <b>GGGSG</b> <b>PSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHID</b> <b>ATLY</b> <b>TESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES</b> <b>GDASI</b> <b>HDTVENLILAQNSLSSNGQVTESGCKE</b> <b>CEEL</b> <b>EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS</b>	
--	--	--

Важно отметить, что АК932 и АК930 и их соответствующие «перевернутые» формы АК938 и АК936 предусматривают пептидный субстрат (последовательность которого изображена в прямоугольнике над каждой молекулой и выделена жирным шрифтом в таблице с последовательностями). АК904 представляет собой нерасщепляемую немаскированную конструкцию, и АК910 представляет собой нерасщепляемую маскированную конструкцию, обе из них действуют в качестве отрицательных контролей.

Вышеуказанные молекулы АК содержат домен IL-15, однако, будет понятно, что результаты и выводы, полученные исходя из этих данных, в равной степени относятся к конструкциям IL-2.

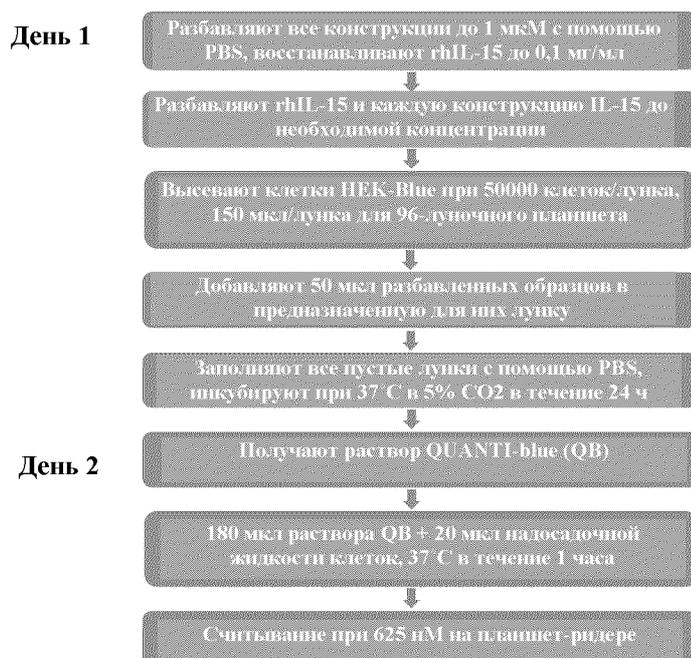
**Расщепление достигалось в случае маскированных конструкций, предусматривающих пептидный субстрат.**

Конструкции инкубировали с MMP7, 9 и 10. Расщепление каждой конструкции анализировали посредством SDS-PAGE и подтверждали посредством биологического анализа НЕК-Blue IL-2.

Анализ НЕК-Blue выполняли следующим образом.

*Условия:* планшет для клеток: 96-луночный планшет; плотность клеток: 50000 клеток/луночка; момент времени для выявления с помощью НЕК Blue при тестировании: 1 ч; число конструкций: всего 14 конструкций подвергали тестированию.

*Схема анализа*



Результаты показаны в таблице ниже, где «X» обозначает неполное расщепление и «√» обозначает расщепление.

ID	MMP	Расщепление
AK904	7	X
	9	X
	10	X
AK910	7	X
	9	X
	10	X
AK932	7	√
	9	-
	10	-
AK938	7	√
	9	-
	10	-
AK930	7 (36 ч)	√
	9	-
	10	-
AK936	7	√
	9	-
	10	-

Конкретные результаты считывания EC<sub>50</sub> для биологического анализа HEK-Blue IL-2 показаны в таблице ниже.

<b>ID</b>	<b>MMP</b>	<b>EC50 (пМ)</b>	<b>Макс.</b>
AK904 (1:1:2)	-	14,78	1,44
	7	17,08	1,37
	9	16,00	1,43
	10	22,93	1,45
AK910 (1:1:2)	-	1219,34	1,31
	7	284,17	1,42
	9	519,09	1,40
	10	490,52	1,40
AK932 (1:1:2)	-	2403,11	1,22
	7	9,30	1,43
	9	-	-
	10	-	-
AK938 (1:1:2)	-	885,13	1,31
	7	18,03	1,38
	9	-	-
	10	-	-
AK930 (1:1:2)	-	1858,76	1,22
	7	8,00	1,41
	9	-	-
	10	-	-
AK936 (1:1:2)	-	785,85	1,37
	7	16,11	1,40
	9	-	-
	10	-	-

Результаты SDS-PAGE, представляющие собой изображения геля, показаны на фигурах 44A-D. Результаты биологического анализа HEK-Blue IL-2 показаны на фигурах 45A-F.

Подразумевается, что настоящее изобретение не ограничено по объему конкретными раскрытыми вариантами осуществления, которые предусмотрены, например, для иллюстрации различных аспектов настоящего изобретения. Различные модификации описанных композиций и способов станут очевидны из описания и сведений, представленных в данном документе. Такие вариации можно использовать на практике без отступления от истинного объема и сущности настоящего изобретения и они

подразумеваются как входящие в пределы объема настоящего изобретения.

## 12. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

ОПИСАНИЕ	НОВАЯ SEQ ID NO.	Номер иллюстрат ивной АК	АМИНОКИСЛОТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
Предшественник IL-2	1		MYRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
Зрелый IL-2	2		APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNG INNYKNPKLTRMLTFKFYMPKK ATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQS IISTLT
IL-2 (R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	3	AK168 AK209 AK191 AK197 AK203 AK471 AK442 AK438 AK341 AK530 AK539 AK540 AK541 AK523 AK524 AK525	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNG INNYKNPKLTAMLTAKFAMPKK ATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQS IISTLT
MM	4	AK168	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG

		AK209 AK191 AK197 AK203 AK471 AK442 AK438 AK539 AK540 AK541 AK523 AK524 AK525	ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQ DFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRC NISWEISQASHYFERHLEFEARTLS PGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLT PDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSP WSQPLAFRTKPAALGKD
MM (C122S, C168S)	5	AK341 AK530	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQ DFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRS NISWEISQASHYFERHLEFEARTLS PGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLETLT PDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSP WSQPLAFRTKPAALGKD
Константная область тяжелой цепи гамма 1 исходного IgG1_челове ка	6		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDE

			LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSK LTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
Константная область тяжелой цепи гамма 1 исходного IgG1_челове ка - Fc- домен	7		DKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSK LTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG
HL1 (Y349C, T366S, L38A, Y407V)	8		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
HL1 (Y349C, T366S, L38A, Y407V, N297A)	9	AK168 AK209 AK191 AK197 AK203 AK442 AK438 AK341	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLVSKL

		AK530 AK539 AK540 AK541 AK523 AK524 AK525	TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPG
HL1 (Y349C, T366S, L38A, Y407V, N297A, I253A)	10	AK471	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKSL LSPG
HL2 (S354C, T366W)	11		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNNHYTQKSLSLSPGK
HL2 (S354C, T366W, N297A)	12	AK168 AK209 AK191 AK197 AK203 AK442 AK438 AK341	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL

		AK530 AK539 AK540 AK541 AK523 AK524 AK525	YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG
HL2 (S354C, T366W, N297A, I253A)	13	AK471	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMASRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG
1-ый линкер L1 (нерасщепля емый)	14	AK168 AK209 AK191 AK197 AK203 AK471 AK341 AK539 AK540 AK541	PGSGS
1-ый линкер L1 (расщепляем ый)	15	AK442	GPPSGSSPGDSGGFMLTSGGG
1-ый линкер L1 (расщепляем	16	AK438	GPPSGSSPGVPLSLYGSGGG

ый)			
1-ый линкер L1 (расщепляем ый)	17	AK530	GPPSGSSPMPYDLYHPSGGG
1-ый линкер L1 (расщепляем ый)	112	AK523	GSPDLLAVVAASSGP
1-ый линкер L1 (расщепляем ый)	113	AK524	GSPGDLLAVVAASSGP
1-ый линкер L1 (расщепляем ый)	114	AK525	GSGSPDLLAVVAASSGP
2-ой линкер L2 (расщепляем ый)	18	AK168	GGSSPPMPYDLYHPSGP
2-ой линкер L2 (расщепляем ый)	19	AK209 AK471 AK341	GSPGVPLSLYSGP
2-ой линкер L2 (расщепляем ый)	20	AK191	GGSGRAAAVKSPSGP
2-ой линкер L2 (расщепляем ый)	21	AK197	GGSGHEQLTVSGP

2-ой линкер L2 (расщепляем ый)	22	AK203	GSGPDSGGFMLTSGP
2-ой линкер L2 (нерасщепля емый)	23	AK442 AK438 AK530 AK523 AK524 AK525	GGSSPPGGGSSGGGSGP
2-ой линкер L2 (расщепляем ый)	115	AK539	GGPSDLLAVVAASSGP
2-ой линкер L2 (расщепляем ый)	116	AK540	GSGPSDLLAVVAASSGP
2-ой линкер L2 (расщепляем ый)	117	AK541	GSSGGPDLLAVVAASSGP
Расщепляем ый пептид	24	AK168 AK530	MPYD*LYHP *обозначает сайт расщепления
Расщепляем ый пептид	25	AK203 AK442	DSGG*FMLT *обозначает сайт расщепления
Расщепляем ый пептид	26	AK197	HEQ*LTV *обозначает сайт расщепления
Расщепляем ый пептид	27	AK191	RAAA*VKSP *обозначает сайт расщепления
Расщепляем ый пептид	28	AK209 AK471 AK341	VPLS*LY *обозначает сайт расщепления

		AK438	
Расщепляем ый пептид	118	AK50 AK539 AK540 AK541 AK523 AK524 AK525	DLA*VVAAS *обозначает сайт расщепления
Расщепляем ый пептид	119	AK88	ISSGLL*SG*RS *обозначает сайт расщепления
С-концевой спейсерный домен	29	AK168 AK209 AK191 AK197 AK203 AK471 AK348 AK539 AK540 AK541 AK523 AK524 AK525	SGP
С-концевой спейсерный домен	30	AK442 AK530	SGGG
С-концевой спейсерный домен	31	AK438	GSGGG
Н-концевой спейсерный домен	32	AK168	GGSSPP

N-концевой спейсерный домен	33	AK203	GSGP
N-концевой спейсерный домен	34	AK209 AK341 AK471 AK524	GSPG
N-концевой спейсерный домен	35	AK191 AK197	GGSG
N-концевой спейсерный домен	36	AK442 AK348	GPPSGSSPG
N-концевой спейсерный домен	37	AK530	GPPSGSSP
N-концевой спейсерный домен	120	AK539	GGPS
N-концевой спейсерный домен	121	AK540	GSGPS
N-концевой спейсерный домен	122	AK541	GSSGGP
N-концевой спейсерный домен	123	AK523	GSP
N-концевой спейсерный домен	124	AK525	GSGSPS
1-ая полипептидн	38	AK168 AK191 AK197	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH

<p>ая цепь - А (HL1-L1- MM)</p>		<p>AK203 AK209 AK539 AK540 AK541</p>	<p>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPSPRDELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGPGSGSA VNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQK LTTVDIVTLRVLCREGVRWR VMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKP LQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGK D</p>
<p>1-ая полипептидн ая цепь - В (HL1-L1- MM)</p>	<p>39</p>	<p>AK341</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCA VKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRAN ISCVWSQDGAALQDTSCQVHAWPDRR RWNQTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVE THRSNISWEISQASHYFERHLEFEART LSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLET L</p>

			TPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAFRTKPAALGKD
1-ая полипептидн ая цепь - C (HL1-L1- MM)	40	AK530	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPISRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKLSLSPGGPPSGSSPMPYD LYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGalQDTSCQVHAWP DRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILG APDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQ VVHVETHRSNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK QEWISLETLPDTQYEFQVRVKPL QGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
1-ая полипептидн ая цепь - D (HL1-L1- MM)	41	AK442	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK AL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISR DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW SN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YT QKLSLSPGGPPSGSSPGDSGGFMLTS GGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS

			<p>QD  GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCEL  LPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDI  V  TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENL  RLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQA  S  HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLL  TLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRV  KP  LQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGK  D</p>
<p>1-ая  полипептидн  ая цепь - E  (HL1-L1-  MM)</p>	42	AK438	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNW  YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV  VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  LPAP  IEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDEL  KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPE  NNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDK  SRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQK  SLSL  SPGGPPSGSSPGVPLSLYGSGGGAVN  GTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGLQ  DTSC  QVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW  ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCR  EGV  RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQV  VHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEF  EART  LSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLET  LTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPW</p>

			SQPL AFRTKPAALGKD
1-ая полипептидн ая цепь - G (HL-L2-C)	43	AK471	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPISRDELTKNQVSLSCA VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILG APDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWR VMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVVH VETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA RTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWIC LETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTW SPWSQPLAFRTKPAALGKD
1-ая полипептидн ая цепь - H (HL-L2-C)	44	AK252	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPP SGSSPMYDLYHPSGGGAVNGTSQF TCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQ VHAWPDRRRRNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCR EGVRWRVMAIQDFKPFENLRML APISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY

			<p>FERHLEFEARTLSPGHTWEEA          PLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQ          VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP          AALGKD</p>
<p>1-ая          полипептидн          ая цепь - I          (HL-L1-MM)</p>	125	AK523	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP          KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV          KFNW          YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV          VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA          LP          APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRD          ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE          SNG          QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTV          DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT          QK          SLSLSPGGSPDLLAVVAASSGPAVNG          TSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQD          TSC          QVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW          ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCR          EG          VRWRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQ          VVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL          EFE          ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWIC          LETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTW          SPW          SQPLAFRTKPAALGKD</p>
<p>1-ая          полипептидн          ая цепь - J          (HL-L1-MM)</p>	126	AK524	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP          KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV          KFNW          YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV          VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA          LPAPI</p>

			<p>EKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDEL  KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNY  KTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRW  QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS  LSPGGS  PGDLLAVVAASSGPAVNGTSQFTCFY  NSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHA  WPD RR  RWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD  SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVM  AIQDFKP  FENLRMAPISLQVVHVETHRCNISW  EISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE  EAPLLT  LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVK  PLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALG  KD</p>
<p>1-ая  полипептидн  ая цепь - К  (HL-L1-MM)</p>	127	AK525	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  PIEKTISK  AKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVS  LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPPV  LDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF  SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGS  PSDLLAV  VAASSGPAVNGTSQFTCFYNSRANISC  VWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRW  NQTCELL  PVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDI  VTLRVLCREGVRWRVMIAIQDFKPFE</p>

			NLRMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLE TLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSP WSQPLAFRTKPAALGKD
2-ая полипептидн ая цепь - А (HL-L2-C)	45	AK168	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG GGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRW ITFAQSIISTLT
2-ая полипептидн ая цепь - В (HL-L2-C)	46	AK191	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRDE LTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGG SGRAAAVKSPSGPAPTSSTKKTQLQL

			<p>EHLLEDLQMLNGINNYKN  PKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQC  LEEALKPLEEVLNLAQSKNF  HLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE  YADETATIVEFLNRWITFAQ  SIISTLT</p>
<p>2-ая  полипептидн  ая цепь - C  (HL-L2-C)</p>	47	AK197	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVS  HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  EEQYASTYRVVSVLTVLHQ  DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  KAKGQPREPQVYTLPPCRDE  LTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTTPPVLDSDG  SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM  HEALHNHYTQKSLSLSPGG  GSGHEQLTVSGPAPTSSTKKTQLQLE  HLLLEDLQMLNGINNYKNP  KLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCL  EEALKPLEEVLNLAQSKNFH  LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY  ADETATIVEFLNRWITFAQS  IISTLT</p>
<p>2-ая  полипептидн  ая цепь - D  (HL-L2-C)</p>	48	AK203	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVD  VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  PREEQYASTYRVVSVLT  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  EKTISKAKGQPREPQVYT  LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD  IAVEWESNGQPENNYKT  TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFCSSVMHEALHNHY  TQKSLSLSPGGSGPDSGGFMLTSGPAP  TSSSTKKTQLQLEHLLLD</p>

			LQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFA MPKKATELKHLQCLEEAL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
2-ая полипептидн ая цепь - E (HL-L2-C)	49	AK209 AK341	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPC RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT
2-ая полипептидн ая цепь - F (HL-L2-C)	50	AK471	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGP APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNG INNYKNPKLTAMLTAKFAMPKK ATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQS

			KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQS IISTLT
2-ая полипептидн ая цепь - G (HL-L2-C)	51	AK442 AK438 AK530 AK252 AK523 AK524 AK525	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLS PGGGSSPPGGGSSGGGSGPAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTAM LTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFA QSIISTLT
2-ая полипептидн ая цепь - H (HL-L2-C)	128	AK539	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSL

			SPGGGPSDLLAVVAASSGPAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTA MLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEAL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT
2-ая полипептидн ая цепь - Н (HL-L2-C)	129	AK540	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGSG PSDLLAVVAASSGPAPTSSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAM LTAK FAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEV LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL K GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF AQSIISTLT
2-ая полипептидн ая цепь - Н (HL-L2-C)	130	AK541	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL

			TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG GSSGGPDLLAVVAASSGPAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTAMLA KFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIIS TLT
Продукт расщепления CP	52	AK168	LYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLD LQMILNGINNYKNPKLTA MLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEAL KPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA DETATIVEFLNRWITFAQ SIISTLT
Продукт расщепления CP	53	AK191	VKSPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLD LQMILNGINNYKNPKLT AMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEA LKPLEEVLNLAQSKNFH LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFA QSIISTLT
Продукт расщепления CP	54	AK197	LTVSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTA MLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEAL KPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA DETATIVEFLNRWITFAQ SIISTLT

Продукт расщепления CP	55	AK203	FMLTSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLD LQMILNGINNYKNPKLT AMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEA LKPLEEVLNLAQSKNFH LRPRDLISNINVIVLELEKGETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITF AQSIISTLT
Продукт расщепления CP	56	AK209 AK341 AK471	LYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTAM LTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKP LEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELEKGETTFMCEYA DETATIVEFLNRWITFA QSIISTLT
Продукт расщепления CP	131 132	AK442	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFL SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGS SPPGGGSS GGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAM PKKATELK HLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELEKGETTFMCEY ADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT; (2-ая полипептидная цепь - SEQ ID NO: 131) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

			<p>KDTLMISRTPEVTCVV  VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD  WLNGKEYK  CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ  VCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY  PSDIAVE  WESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFL  VSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA  LHNHY  TQKLSLSPGGPPSGSSPGDSGG (1-ая  полипептидная цепь - SEQ ID NO: 132)</p>
Продукт расщепления СР	133 134	AK438	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNWYVDG  VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  EKTISKAKG  QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC  LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT  TPVLDSDG  SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  HEALHNHYTQKLSLSPGGGSSPPGG  GSSGGGSGPAPT  SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN  YKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH  LQCLEEALKPLEE  VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE  LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI  TFAQSIISTLT; (2-ая полипептидная цепь  - SEQ ID NO: 133)  DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNWYVDGVEVHN  AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD</p>

			<p>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVCT LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGPPSGSSPGVPLS (1-ая полипептидная цепь - SEQ ID NO: 134)</p>
<p>Продукт расщепления CP</p>	<p>135 136</p>	<p>AK530</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GSSPPGGGSSGGGSGPAPTSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLQC LEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT; (2-ая полипептидная цепь - SEQ ID NO: 135) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSP MPYD</p>

			(1-ая полипептидная цепь - SEQ ID NO: 136)
Продукт расщепления СР	137	AK539 AK540 AK541	VVAASSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLL DLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKF AMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF AQSIISTLT
Продукт расщепления СР	138 139	AK523	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLS PGGGSSPPGGGSSGGGSGPAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTAM LTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFA QSIISTLT (2-ая полипептидная цепь - SEQ ID NO: 138) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEK

			<p>TISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKN  QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP  ENNY  KTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW  QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS  LSPGGSPDLLA (1-ая полипептидная  цепь - SEQ ID NO: 139)</p>
Продукт расщепления CP	140 141	AK524	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNW  YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV  VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  LPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL  TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPE  NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK  SLSLS  PGGGSSPPGGGSSGGGSGPAPTSSSTK  KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP  KLTAM  LTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKP  LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKG  SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFA  QSIISTLT (2-ая полипептидная цепь -  SEQ ID NO: 140)  DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNWY  VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL  PAPIEK  TISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKN</p>

			<p>QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNY KTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGG SPGDLLA (1-ая полипептидная цепь - SEQ ID NO: 141)</p>
<p>Продукт расщепления CP</p>	<p>142 143</p>	<p>AK525</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLS PGGGSSPPGGGSSGGGSGPAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTAM LTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFA QSIISTLT (2-ая полипептидная цепь - SEQ ID NO: 142) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEK TISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKN</p>





		<p>AVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPGAPTSSTKKTQLQ  LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA  TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA  QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET  ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
Полипептидная цепь	68	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  AVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPGAPTSSTKKTQLQ  LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKK  ATELKHLQCLEEALKPLEEVLNL  AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE  TATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
Домен IL-2	69	<p>APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR  MLTFKFYMPKKATELKHLQCLE  ERLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS  ETTFMCEYADETATIVEFLNRWI  TFAQSIISTLT</p>
Домен IL-2	70	<p>APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR  MLTEKFYMPKKATELKHLQCLE  EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS  ETTFMCEYADETATIVEFLNRWI  TFAQSIISTLT</p>
Домен IL-2	71	<p>APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR  MLTFKFYMPKKATELKHLQCLE  FSLKPLFFVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLFLKGS  ETTFMCFYADFTATIVFFLNRWI  TFAQSIISTLT</p>
Домен IL-2	72	<p>APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR</p>

		MLTAKFYMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFAQSIISTLT
Домен IL-2	73	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFRMPKKATELKHLQCLE EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFAQSIISTLT
Домен IL-2	74	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTSKFYMPKKATELKHLQCLE ESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFAQSIISTLT
Линкер L1	75	PGSG
Линкер L1	76	GGSSPPRAAAVKSPSGP
Линкер L1	77	GGPGGPRAAAVKSPSGP
Линкер L1	78	GSPGVPLSLYSGP
HL	79	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
HL	80	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRKELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL KSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG

HL	81	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYDTPPVLD SDGSFFLVSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
HL	82	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
HL	83	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVEGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQESLSLSPG
HL	84	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
Полипептидная цепь	85	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN

		<p>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD  IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL  DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDL  YHPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK  NPKLTRMLTFKFYMPKKA  TELK  HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVE  FLNRWITFAQSIISTLT</p>
Полипептидная цепь	86	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVYTLPPCRKELTKNQVSLWCLVKGFYPSD  IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL  KSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  HYTQKSLSLSPGGPPSGSSPPMPY  DLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA  LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE  LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE  GVRWRVMAIQDFKPFENLRMAP  ISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLS  PGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLE  TLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP  AALGKD</p>
Полипептидная цепь	87	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI  AVEWESNGQPENNYDTPPVLD  SDGSFFLVSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPGAPTSSTKKTQLQ  LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA</p>

		TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	88	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGGPPSGSSPMY DLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRMAP ISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLS PGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLE TLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AALGKD
Полипептидная цепь	89	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVEGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNH YTQESLSLSPGAPTSSTKKTQLQ LEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	90	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

		<p>KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVEGFYPSDI  AVEWESNGQPENNYKTPPVLD  SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  YTQESLSLSPGGGSSPPMPYDLY  HPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN  PKLTRMLTFK FYMPKKATELKH  LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL  ELKGSETTFMCEYADETATIVEF  LNRWITFAQSIISTLT</p>
Полипептидная цепь	91	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPS  DIAVEWESNGQPENNYKTPPVL  DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  HYTQKSLSLSPGK</p>
Полипептидная цепь	92	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPS  DIAVEWESNGQPENNYKTPPVL  DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  HYTQKSLSLSPGPGSGAVNGTSQ  FTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRR  WNQTCELLPVSQASWACNLILG  APDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE  NLRLMAPISLQWHVETHRCNIS  WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQ  KQEWICLETLTPDTQYEFQVRVK  PLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
Полипептидная цепь	93	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN</p>

		<p>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD  IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL  DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDL  YHPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK  NPKLTAMLTAKFAMPKKATELK  HLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVE  FLNRWITFAQSIISTLT</p>
Полипептидная цепь	94	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD  IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL  DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  HYTQKSLSLSPGGGPGGPRAAAV  KSPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK  NPKLTRMLTFKFYMPKKATELK  HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVE  FLNRWITFAQSIISTLT</p>
Полипептидная цепь	95	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD  IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL  DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  HYTQKSLSLSPGGGSSPPRAAAV  KSPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK  NPKLTAMLTAKFAMPKKATELK  HLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVE</p>

		FLNRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	96	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGPGGPRAAAV KSPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTAMLTAKFAMPKKATELK HLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	97	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSGRAAAVKS PSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTRMLTFKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	98	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSS

		GGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTAMLTAKFAMPKKATEL KHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	99	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDL YHPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEERLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	100	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDL YHPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTEKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	101	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

		<p>KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDL YHPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT</p>
Полипептидная цепь	102	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDL YHPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTAKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT</p>
Полипептидная цепь	103	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDL YHPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFRMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT</p>

Полипептидная цепь	104	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDL YHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYK NPKLTRMLTSKFYMPKKATELK HLQCLFFSLKPLFEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSFTTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	105	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSG PAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EERLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	106	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSG PAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLT

		RMLTEKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRW ITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	107	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSG PAPTSSSTKKTKLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRW ITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	108	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSG PAPTSSSTKKTKLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLT RMLTAKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRW ITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	109	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD

		IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSG PAPTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFRMPKKATELKHLQCL EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRW ITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	110	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSG PAPTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTSKFYMPKKATELKHLQCL EESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATFVEFLNRW ITFAQSIISTLT
Полипептидная цепь	111	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSG PAPTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRW ITFAQSIISTLT

## 12.2 ПЕРЕЧЕНЬ КОНСТРУКЦИЙ

В таблице ниже показаны полные последовательности для молекул, обозначенных справочным номером с «AK». Также показаны составные части последовательности, а также порядок, в котором они собраны в цепи молекул. Отдельные цепи обозначены справочным номером с «DNA».

Молекула	Название	Новые названия	Последовательность компонента 1	Последовательность компонента 2	Последовательность компонента 3
368	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD
368	DNA476	Выступ: hFc(N297A)- [NPMGSDPVNFKLLR VVNG]-hIL2(F42S, E62S, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPCCRDDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	G	NPMGSDPVNFKLLRVVNG
375	DNA477	Выступ: mFclgG2a(LALAPG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVT DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	GGSSPPGGSSGGSSGGSP	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKA TELKH LQCLEALP LEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
375	DNA479	Впадина: mFclgG2a(LALAPG)	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCLVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG		
376	DNA478	Выступ: mFclgG2a(LALAPG)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVT DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	GSPG	VPLSLY
376	DNA479	Впадина: mFclgG2a(LALAPG)	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCLVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG		

377	DNA477	Выступ: mFclgG2a(LALAPG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVT GSSSPPGGSSGGSSGP DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQ MILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
377	DNA480	Впадина: mFclgG2a(LALAPG)- hCD122	TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQCVLPPPEEEMTKKQVTLSCAVTD PGSGS FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLR LMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWPWSQPLAFRTKPAALGKD
378	DNA478	Выступ: mFclgG2a(LALAPG)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVT GSPG DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	VPLSLY
378	DNA480	Впадина: mFclgG2a(LALAPG)- hCD122	TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQCVLPPPEEEMTKKQVTLSCAVTD PGSGS FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLR LMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWPWSQPLAFRTKPAALGKD
397	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	
397	DNA278	Выступ: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hIL2(C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYVLPSCRDELTKNQVSLWCLVKG GSGP FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	DSGGFMLT

429	DNA477	Выступ: mFclgG2a(LALAPG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKPAPNAAGGSPVFIFFPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLWCMVT GGSSPPGGSSGGSSGSP DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLNHHHTTKSFSRTPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKN PKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI IISTLT
429	DNA520	Впадина: mFclgG2a(LALAPG)- Аннотированная последовательность не обнаружена	TIKPCPPCKPAPNAAGGSPVFIFFPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLSCAVTD HHHHHHHH FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLNHHHTTKSFSRTPG	
430	DNA477	Выступ: mFclgG2a(LALAPG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKPAPNAAGGSPVFIFFPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLWCMVT GGSSPPGGSSGGSSGSP DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLNHHHTTKSFSRTPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKN PKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI IISTLT
430	DNA521	Впадина: mFclgG2a(LALAPG)- hCD122-Аннотированная последовательность не обнаружена	TIKPCPPCKPAPNAAGGSPVFIFFPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLSCAVTD PGSGS FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLNHHHTTKSFSRTPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQD TSCQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETH RCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWI CLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
431	DNA477	Выступ: mFclgG2a(LALAPG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKPAPNAAGGSPVFIFFPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLWCMVT GGSSPPGGSSGGSSGSP DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLNHHHTTKSFSRTPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKN PKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI IISTLT
431	DNA522	Впадина: mFclgG2a(LALAPG)- mCD122-Аннотированная последовательность не обнаружена	TIKPCPPCKPAPNAAGGSPVFIFFPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLSCAVTD PGSGS FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLNHHHTTKSFSRTPG	AVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVT TCHVHAKSNLRHW NKTCELTLVRQASWACNLILGSPFESQSLT SVLDLDINVCWEEKG WRRVKTCDHFPDNLRLVAPHSQVLHIDTQR CNISWVKVSVSHYI EPYLEFEARRLLGHSWEDASVLSLKQRQW LFLEMLIPSTSYEVQV RVKAQRNNTGTWSPWSQPLFRTRPADPMKE

432	DNA478	Выступ: mFcIgG2a(LALAPG)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLWCMVT GSPG DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	VPLSLY
432	DNA521	Впадина: mFcIgG2a(LALAPG)- hCD122-Аннотированная последовательность не обнаружена	TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLSCAVTD PGSGS FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVH VETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQK QEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWPWSQPLAFRTKPAAL GKD
433	DNA478	Выступ: mFcIgG2a(LALAPG)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLWCMVT GSPG DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	VPLSLY
433	DNA522	Впадина: mFcIgG2a(LALAPG)- mCD122-Аннотированная последовательность не обнаружена	TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSRAPQVYVLP PCEEEMTKKQVTLSCAVTD PGSGS FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	AVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEAL NVTTCHVHAKSNLRHW NKTCELTLVRQASWACNLILGSPFESQ SLTSVDLLDINVCWEEKG WRRVKTCDHFPDNLRLVAPHSLQVLHID TQRCNISWKVSVQVSHYI EPYLEFEARRLLGHSWEDASVLSLKQR QQWLFLEMLIPSTSYEVQV RVKAQRNNTGTWSPWSQPLFRTRPADP MK
435	DNA263	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEPVTCCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPCCRDDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVL DSDGSSFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHLEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
435	DNA516	Вариант 1 F8ScFv- Впадина: hFc(N297A)-hCD122	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFL SMVVRQAPGKGLVGVV SAISGGGSGTYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKS THLYLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG GSEIVLTQSPGTLSLSPG GGS ERATLSCRASQVSMPLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQMRGR PPTFGQGTKVEIK	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEPVTCCVVVDVSI EDPEVFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPSPRDELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSSFLV KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHLEALHN HYTQKSLSLSPG

436	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWSPQLAFRTKPAALGKD
436	DNA542	Выступ: hFc(N297A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GISSGLLSGRSDQPSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
437	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWSPQLAFRTKPAALGKD
437	DNA545	Выступ: hFc(N297A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GISSGLLSGRSSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
438	DNA255	Выступ: hFc(N297A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
438	DNA543	Впадина: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG	VPLSLY

439	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
439	DNA544	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY
440	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSG AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
440	DNA544	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY
441	DNA543	Впадина: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG VPLSLY
441	DNA546	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSPG APTSSSTKTKQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

442	DNA255	Выступ: hFc(N297A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSGSP	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
442	DNA553	Впадина: hFc(N297A)-[DSGGFMLT]-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG	DSGGFMLT
443	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
443	DNA554	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(E15R, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
444	DNA281	Выступ: hFc(N297A)-[DSGGFMLT]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSGP	DSGGFMLT
444	DNA440	Впадина: hFc(N297A)-hCD122(C122S, C168S)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVETHRSNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWISLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

449	DNA547	Впадина: hFcIgG1(N297A + EPKSS)-Впадина: hFc(N297A)-hCD122	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRRVVMIAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
449	DNA550	Выступ: hFcIgG1(N297A + EPKSS)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
450	DNA548	Впадина: hFcIgG1(N297A + АКТ)-Впадина: hFc(N297A)-hCD122	AKTDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRRVVMIAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
450	DNA551	Выступ: hFcIgG1(N297A + АКТ)-[VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	AKTDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
451	DNA549	Впадина: hFcIgG1(N297A + АКТЕPKSS)--hCD122	AKTEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRRVVMIAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
451	DNA552	Выступ: hFcIgG1(N297A + АКТЕPKSS)-[VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	AKTEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY

452	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
452	DNA563	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(E15R, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
453	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
453	DNA565	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(E15L, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
454	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
454	DNA566	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(E15R, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY

455	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
455	DNA567	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
456	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
456	DNA568	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(E15F, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
462	DNA530	Выступ: mFcIgG1(DAPG)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WVVDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIIPPKQMAKDKVSLTCMIITDFPED GGSSPPGGSSGGSSGSP ITVEWQWNGQPAENYDNTQPIIMDTDGSYFVYSDLNQVQSNWEAGNTF TCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
462	DNA532	Впадина: mFcIgG1(DAPG)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WVVDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIIPPKQMAKDKVSLTCMIITDFPED ITVEWQWNGQPAENYKNTQPIIMKTDGSYFVYKLNQVQSNWEAGNTFT CSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG	

463	DNA530	Выступ: mFclgG1(DAPG)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPED ITVEWQWNGQPAENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLNVQKSNWEAGNTF TCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	GGSSPPGGSSGGSSGSP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
463	DNA533	Впадина: mFclgG1(DAPG)-hCD122	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKQMAKDKVSLTCMITDFFPED ITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFT CSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSVWSQPLAFRTKPAALGKD
464	DNA530	Выступ: mFclgG1(DAPG)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPED ITVEWQWNGQPAENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLNVQKSNWEAGNTF TCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	GGSSPPGGSSGGSSGSP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
464	DNA534	Впадина: mFclgG1(DAPG)-mCD122	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKQMAKDKVSLTCMITDFFPED ITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFT CSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	PGSGS	AVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVTTCHVHAKSNLRHW NKTCELTIVRQASWACNLILGSPESQSLTSVDLLDINVCWEEKG WRRVKTCDHFDFNLRLVAPHSLQVLHIDTQRCNISWKVSVQVSHYI EPYLEFEARRRLLGHSWEDASVLSLKQRQWLFLEMLIPSTSYEVQV RVKAQRNNTGTWSPWSQPLFRTRPADPMKE
465	DNA531	Выступ: mFclgG1(DAPG)-[VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPED ITVEWQWNGQPAENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLNVQKSNWEAGNTF TCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	GSPG	VPLSLY
465	DNA532	Впадина: mFclgG1(DAPG)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKQMAKDKVSLTCMITDFFPED ITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFT CSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG		

466	DNA531	Выступ: mFclgG1(DAPG)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WVVDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPED GSPG ITVEWQWNGQPAENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLVNQKSNWEAGNTF TCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	VPLSLY
466	DNA533	Впадина: mFclgG1(DAPG)- hCD122	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WVVDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKKQMAKDKVSLTCMITDFFPED PGSGS ITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVNQKSNWEAGNTFT CSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD
467	DNA531	Выступ: mFclgG1(DAPG)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WVVDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPED GSPG ITVEWQWNGQPAENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLVNQKSNWEAGNTF TCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	VPLSLY
467	DNA534	Впадина: mFclgG1(DAPG)- mCD122	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFS WVVDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVN SAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKKQMAKDKVSLTCMITDFFPED PGSGS ITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVNQKSNWEAGNTFT CSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	AVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVTTCHVHAKSNLRHW NKTCELLVRQASWACNLILGSPESQSLTSVDLLDINVCWEEKG WRRVKTCDFFPDNLRLVAPHSLQVLHIDTQRCNISWKVSVQVSHYI EPYLEFEARRRLLGHSWEDASVLSLKQRQQWLFLEMLIPSTSYEVQV RVKAQRNNTGTWSPWSQPLFRTRPADPMKE
468	DNA576	Впадина: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- hCD122	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLVSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD
468	DNA580	Выступ: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY

469	DNA575	Впадина: hFc(N297A, I253A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWSPWSQLAFRTKPAALGKD
469	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GGSSPPGGSSGGSSGSP FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
470	DNA576	Впадина: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWSPWSQLAFRTKPAALGKD
470	DNA578	Выступ: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GGSSPPGGSSGGSSGSP FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
471	DNA575	Впадина: hFc(N297A, I253A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWSPWSQLAFRTKPAALGKD
471	DNA579	Выступ: hFc(N297, I253A)-[VPLSLY] hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY

475	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSGSP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
475	DNA528	Впадина: hFc(N297A)- hCD122(C168S)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWISLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWWSQPLAFRTKPAALGKD
476	DNA263	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
476	DNA528	Впадина: hFc(N297A)- hCD122(C168S)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWISLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWWSQPLAFRTKPAALGKD
477	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG		
477	DNA554	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(E15R, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY

484	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
484	DNA581	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY
485	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
485	DNA582	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(H16Y, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY
486	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
486	DNA583	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(H16E, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY

487	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
487	DNA584	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY
488	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
488	DNA585	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(H16Y, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY
489	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
489	DNA586	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY

490	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
490	DNA587	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY
491	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
491	DNA588	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(H16Y, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY
492	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
492	DNA589	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hIL2(H16E, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG VPLSLY

493	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
493	DNA581	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
494	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
494	DNA582	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(H16Y, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
495	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
495	DNA583	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(H16E, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY

496	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD
496	DNA584	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
497	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD
497	DNA585	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(H16Y, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
498	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD
498	DNA586	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(H16E, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY

499	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
499	DNA587	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
500	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
500	DNA588	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(H16Y, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
501	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD
501	DNA589	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL2(H16E, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY



502	DNA543	Впадина: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG	VPLSLY
502	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
503	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
503	DNA606	Впадина: hFc(N297A)- [RAAAVKSP]-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSP	RAAAVKSP
504	DNA603	Впадина: hFclgG4-hCD122	ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWWSQPLAFRTKPAALGKD
504	DNA605	Выступ: hFclgG4-hIL2- [VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY

505	DNA603	Впадина: hFcIgG4-hCD122	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLTAVK PGSGS GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGLQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWSPWSQLAFRTKPAALGKD
505	DNA604	Выступ: IgG4 hFc-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLV GGSPPGGSSGGSSGP KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG GNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
508	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GGSPPGGSSGGSSGP FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
508	DNA609	Впадина: hFc(N297A, I253A)-[VPLSLY]-hCD122	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTAVKGF GPPSGSSPG YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
509	DNA575	Впадина: hFc(N297A, I253A)-hCD122	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTAVKGF PGSGS YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGLQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWSPWSQLAFRTKPAALGKD
509	DNA623	Выступ: hFc(N297, I253A)-[MPYDLYHP]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GGSPP FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	MPYDLYHP

510	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHSEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSGGSP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
510	DNA608	Впадина: hFc(N297A, I253A)-[MPYDLYHP]-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHSEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSP	MPYDLYHP
511	DNA604	Выступ: IgG4 hFc-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	ESKYGPPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHSEALHNHYTQKSLSLSLG	GGSSPPGGSSGGSSGGSP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
511	DNA621	Впадина: hFcIgG4-[VPLSLY]-hCD122	ESKYGPPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVCTLPSPQEEMTKNQVSLCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHSEALHNHYTQKSLSLSLGGP	PSGSSPG	VPLSLY
512	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHSEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSGGSP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
512	DNA625	Впадина: hFc(N297A, I253A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHSEALHNHYTQKSLSLSPG		

513	DNA604	Выступ: IgG4 hFc-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLV GGSSPPGGSSGGSSGSP KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
513	DNA626	Впадина: hFcIgG4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLCAVK GGSSPPGGSSGGSSGSP GFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
526	DNA670	Выступ: hFc-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GGSSPPGGSSGGSSGSP GFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
526	DNA672	Впадина: hFc-[VPLSLY]-hCD122	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLCAVKG GPPSGSSPG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	VPLSLY
530	DNA255	Выступ: hFc(N297A)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG GGSSPPGGSSGGSSGSP FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
530	DNA612	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122(C122S, C168S)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLCAVKGF GPPSGSSP YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	MPYDLYHP

531	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGSSGGSSGSP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMF KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
531	DNA614	Впадина: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hCD122(C122S, C168S)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG	DSGGFMLT
532	DNA669	Впадина: hFc-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSWWSQPLAFRTKPAALGKD
532	DNA671	Выступ: hFc-[VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY

Молекула	Название	Новые названия	Последовательность компонента 4	Последовательность компонента 5	Полная последовательность
:368	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122			DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQCQVHAWPDR RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTPQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWPSQPLAFRT KPAALGKD
:368	DNA476	Выступ: hFc(N297A)- [NPMGSDPV NFKLLRVVNG ]-hIL2(F42S, E62S, C125A)	GP	APTSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TRMLTSKFYMP KKATELKHLCCL EESLKPLEEVLNL AQSKNFHLRPR DLISNINIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGNPMGSDPVNFKLLRVVNGGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:375	DNA477	Выступ: mFclgG2a(LAL APG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)			TIKPCPPCKCAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WFVNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVTDMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNH HTTKSFSRTPGGGSSPPGGSSGGGSPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKLTAAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:375	DNA479	Впадина: mFclgG2a(LALA PG)			TIKPCPPCKCAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WFVNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYVEWTN NGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNHT TKSFSRTPG

			<p>APTSSTKKTQL  QLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI  SPLIVTCVVVDVSEDDPDVQIS  WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH  QDWMMSGKEFKCKVNNKDL  GAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP  PCEEEMTKKQVTLWCMVTD  FMPEDIYVEWT  NNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKN  WVERNSYSCSVVHEGLHNNH  HTTKSFSRTPGGSPGVPLSLSYSGPAPTSSTKKTQL  QLEHLLDLQMI  LNGINNYKN  DLISNINVIVLEL  PKLTAMLTAKFAMPKKATELKH  LQCLEEALP  LEEVNLAQSKNFHLRPRDLISNI  NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT  RWITFAQSIISTL  T</p>
:376	DNA478	<p>Выступ:  mFclgG2a(LALA  PG)-[VPLSLY]-  hIL2(R38A,  SGP  F42A, Y45A,  E62A, C125A)</p>	
:376	DNA479	<p>Впадина:  mFclgG2a(LALA  PG)</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI  SPLIVTCVVVDVSEDDPDVQIS  WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH  QDWMMSGKEFKCKVNNKDL  GAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLP  PPEEEMTKKQVTLSCAVTD  FMPEDIYVEWTN  NGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKN  WVERNSYSCSVVHEGLHNNHT  TKSFSRTPG</p>
:377	DNA477	<p>Выступ:  mFclgG2a(LALAP  G)-hIL2(R38A,  F42A, Y45A,  E62A, C125A)</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI  SPLIVTCVVVDVSEDDPDVQIS  WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH  QDWMMSGKEFKCKVNNKDL  GAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP  PCEEEMTKKQVTLWCMVTD  FMPEDIYVEWT  NNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKN  WVERNSYSCSVVHEGLHNNH  HTTKSFSRTPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQL  QLEHLLDLQMI  LNGI  NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH  LQCLEEALP  LEEVNLAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
:377	DNA480	<p>Впадина:  mFclgG2a(LALAP  G)-hCD122</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI  SPLIVTCVVVDVSEDDPDVQIS  WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH  QDWMMSGKEFKCKVNNKDL  GAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLP  PPEEEMTKKQVTLSCAVTD  FMPEDIYVEWTN  NGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKN  WVERNSYSCSVVHEGLHNNHT  TKSFSRTPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCV  WSQD GALQDTSCQVHAWP  DRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKL  TTVDIVTLRVLCREGVRWRV  MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEIS  QASHYFERHLEFEARTLSP  GHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRV  KPLQGEFTTWSPPWSQPLA  FRTPAALGKD</p>

			<p>APTSSSTKKTQL  QLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFAQSIISTL  T</p>
:378	DNA478	<p>Выступ:  mFclgG2a(LAL  APG)-  [VPLSLY]-  hIL2(R38A,  F42A, Y45A,  E62A, C125A)</p>	<p>SGP  TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS  WVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDL  GAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPCEEEMTKKQVTLWCMVTDMPEDIYVEWT  NNGKTELNYKNTEPVLSDSGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNH  HTTKSFSRTPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI  NVIVLELKGSETTFMCEY  ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
:378	DNA480	<p>Впадина:  mFclgG2a(LAL  APG)-hCD122</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS  WVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDL  GAPIERTISKPKGSVRAPQVCLVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYVEWTN  NGKTELNYKNTEPVLSDSGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNHHT  TKSFSRTPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWP  DRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRV  MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSP  GHTWEEAPLLTKKQKEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA  FRTKPAALGKD</p>
:397	DNA158	<p>Впадина:  hFc(N297A)</p>	<p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLVSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPG</p>
:397	DNA278	<p>Выступ:  hFc(N297A)-  [DSGGFMLT]-  hIL2(C125A)</p>	<p>SGP  APTSSSTKKTQL  QLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TRMLTFKPYMP  KKATELKHLCCL  EEELKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFAQSIISTL  T</p>

:429	DNA477	Выступ: mFclgG2a(LALAP G)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNVVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVTDMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNH HTTKSFSRTPGGGSSPPGGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:429	DNA520	Впадина: mFclgG2a(LALAPG)- Аннотированная последовательность не обнаружена	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNVVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYVEWTN NGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNHT TKSFSRTPGHHHHHHHHH
:430	DNA477	Выступ: mFclgG2a(LALA PG)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNVVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVTDMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNH HTTKSFSRTPGGGSSPPGGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:430	DNA521	Впадина: mFclgG2a(LAL APG)-hCD122- GHHHHHHHH Аннотирован ная последовател ьность не обнаружена	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNVVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYVEWTN NGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNNHT TKSFSRTPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWP DRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSP GHTWEEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLA FRTKPAALGKDGHHHHHHHHH

:431	DNA477	<p>Выступ: mFcgG2a(LALAP G)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>TIKCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQ HQDWMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQ VTLWCMVTDMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNNH HTTKSFSRTPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEE ALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE EFLNRWITFAQSIISTLT</p>
:431	DNA522	<p>Впадина: mFcgG2a(LALA PG)-mCD122- GHHHHHHHHH Аннотированн ая последовател ьность не обнаружена</p>	<p>TIKCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQ HQDWMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQ VTLSCAVTDFMPEDIYVEWTN NGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNNHT TKSFSRTPGPGSGSAVKNCSHLECFYNSRANV SCMWSHEEALNVTTCHVHAKSN LRHWNKTELTVLRQASWACNLILGSPESQSLT SDLLDINVVCWEEKGWRRV KTCDFHFPDNLRLVAPHSQVLHIDTQRCNISW KVSVQVSHYIEPYLEFARRRLLG HSWEDASVLSLQRRQWLFLEMLIPSTSYEVQV RVKAQRNNTGTWSPWSQPLT FRTRPADPMKEGHHHHHHHH</p>
:432	DNA478	<p>Выступ: mFcgG2a(LAL APG)- SGP [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>APTSSSTKKTQL QLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLCLE EALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLE LKGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T</p> <p>TIKCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQ HQDWMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQ VTLWCMVTDMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNNH HTTKSFSRTPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLE EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLNR WITFAQSIISTLT</p>

:432	DNA521	<p>Впадина: mFclgG2a(LA LAPG)- hCD122- Аннотирова нная последоват ельность не обнаружена</p>	GHHHHHHHH	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQV TLSCAVTDFMPEDIYVEWTN NGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKN WVERNNSYSCSVVHEGLHNNHHT TKSFSRTPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCV WSQDGALQDTSQVHAWP DRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKL TTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSP GHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVR VKPLQGEFTTWSQPLA FRTPAALGKDGHHHHHHHH</p>
:433	DNA478	<p>Выступ: mFclgG2a(LA LAPG)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, G125A)</p>	SGP	<p>APTSSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLLQCL EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T</p> <p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQV TLWCMVTDMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKN WVERNNSYSCSVVHEGLHNNH HTTKSFSRTPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQ LQLEHLLDLQMI LNGINNYKN PKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLLQCLEEALKPLE EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFA QSIISTLT</p>
:433	DNA522	<p>Впадина: mFclgG2a(LA LAPG)- mCD122- Аннотирова нная последоват ельность не обнаружена</p>	GHHHHHHHH	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMMSGKEFKCKVNNKDL GAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQV TLSCAVTDFMPEDIYVEWTN NGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKN WVERNNSYSCSVVHEGLHNNHHT TKSFSRTPGGSGSAVKNCSHLECFYNSRANVSCM WSHEEALNVTTCHVHAKSN LRHWNTCELTLVRQASWACNLILGSPESQSLTSV DLLDINVVCWEEKGWRRV KTCDFHPFDNLRVAPHSLQVLHIDTQRCNISWKS VQVSHYIEPYLEFEARRRLLG HSWEDASVLSLKQRQQLFLEMLIPSTSYEVQVRV KAQRNNTGTWSPWSQPLT FRTRPADPMKEGHHHHHHHH</p>

			APTSSTKKTQL
			QLEHLLDLQMI
			LNGINNYKNPKL
			TAMLTAKFAMP
			KKATELKHLCCL
			EEALKPLEEVLN
			LAQSKNFHLRPR
			DLISNINVIVLEL
			KGSETTFMCEY
			ADETATIVEFLN
			RWITFAQSIISTL
			T
			AVNGTSQFTCF
			YNSRANISCVW
			SQDGALQDTSC
			QVHAWPDRRR
			WNQTCELLPVS
			QASWACNLILG
			APDSQKLTVDI
			VTLRVLCREGVR
			WRVMAIQDFK
			PFENLRMAPIS
			LQVVHVETHRC
			NISWEISQASHY
			FERHLEFEARTL
			SPGHTWEEAPL
			LTLKQKQEWICL
			ETLTPDTQYEFQ
			VRVKPLQGEFTT
			WSPWSQPLAFR
			TKPAALGKD
			EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLFTMSVVVRQAPGKGLEVVVSAISGS
			GGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTHLYLFDYWG
			QGTLVTVSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSM
			PFLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY
			CQQMRGRPPTFGQGTKVEIKGGSKDHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
			MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV
			LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKN
			QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSR
			WQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANIS
			CVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ
			KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNIS
			WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQ
			VRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD

:435	DNA263	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	
:435	DNA516	Версия 1 F8ScFv- Впадина: hFc(N297A) -hCD122	PGSGS	

:436	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDR RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
:436	DNA542	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGISSGLSGRSDQPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNY KNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS NINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:437	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDR RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
:437	DNA545	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGISSGLSGRSSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNP KLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

:438	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKLSLSPPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:438	DNA543	Впадина: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hCD122 GSGGG	AVNGTSQFTCF YNSRANISCVW SQDGALQDTSC QVHAWPDRRR WNQTCELLPVS QASWACNLILG DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN APDSQKLTVDI WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP VTLRVLCREGVR APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG WRVMAIQDFK QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ PFENLRMAPIS KLSLSPPGGPPSGSPVPLSLYSGGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQVVHVETHRC LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTL NISWEISQASHY RVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTL FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQG SPGHTWEEAPL EFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD LTLKQKQEWICL ETLPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFR TKPAALGKD
:439	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KLSLSPPG

			<p>APTSSTKKTQL  QLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHFD  RDVVSININVFV  ELKGSETTFMCE  YADETATIVEFL  NRWITFAQSIIS  TLT</p>
:439	DNA544	<p>Выступ:  hFc(N297A)-  [VPLSLY]-  hIL2(R38A,  F42A, Y45A, SGP  E62A, L80F,  R81D, L85V,  I86V, I92F,  C125A)</p>	<p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHFD  RDVVSININVFV  ELKGSETTFMCE  YADETATIVEFL  NRWITFAQSIIS  TLT</p>
:440	DNA187	<p>Впадина:  hFc(N297A)-  hCD122</p>	<p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDR  RRWNQTCCELLPVSAWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI  QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT  WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWSPWSQPLAFRT  KPAALGKD</p>
:440	DNA544	<p>Выступ:  hFc(N297A)-  [VPLSLY]-  hIL2(R38A,  F42A, Y45A, SGP  E62A, L80F,  R81D, L85V,  I86V, I92F,  C125A)</p>	<p>APTSSTKKTQL  QLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHFD  RDVVSININVFV  ELKGSETTFMCE  YADETATIVEFL  NRWITFAQSIIS  TLT</p>

			AVNGTSQFTCF YNSRANISCVW SQDGALQDTSC QVHAWPDRRR WNQTCELLPVS QASWACNLILG DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN APDSQKLTTVDI WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP VTLRVLCREGVR APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG WRVMAIQDFK QPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ PFENLRMAPIS KSLSLSPGGPPSGSSPGVPLSLYGGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQVVHVETHRC LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTL NISWEISQASHY RVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTL FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQG SPGHTWEEAPL EFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD LTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFR TKPAALGKD
:441	DNA543	Владина: hFc(N297A)- -[VPLSLY]- hCD122 GSGGG	
:441	DNA546	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F, C125A)	DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDV VSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

:442	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKLSLSPPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:442	DNA553	Впадина: hFc(N297A)- [DSGGFML T]-hCD122	AVNGTSQFTCF YNSRANISCVW SQDGALQDTSC QVHAWPDRRR WNQTCELLPVS QASWACNLIG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN APDSQKLTVDI WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALP VTLRVLCREGVR APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG WRVMAIQDFK QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ PFENLRMAPIS KLSLSPPGGSSPGDSSGGFMLTSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD LQVVHVETHRC GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLIGAPDSQKLTVDIV NISWEISQASHY TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQAS FERHLEFEARTL HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPL SPGHTWEEAPL QGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD LTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFR TKPAALGKD
:443	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KLSLSPPGGSSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLIGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRT KPAALGKD

:443	DNA554	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(E15R, SGP L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A)</p>	<p>APTSSSTKKTQL QLRHLCRLQMI LNGINNYKNPKL DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN TAMLTAKFAMP WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP KKATELKHLCQCL APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN EEALKPLEEVLN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT LAQSKNFHLRPR QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLRHLCRLQMI DLISNINVIVLEL LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI KGSETTFMCEY VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT ADETATIVEFLN RWITFCQSIISTL T</p>
:444	DNA281	<p>Выступ: hFc(N297A)- [DSGGFML SGP T]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>APTSSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN TAMLTAKFAMP WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP KKATELKHLCQCL APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN EEALKPLEEVLN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT LAQSKNFHLRPR QKSLSLSPGGSPGDSGGFMLTSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI DLISNINVIVLEL NPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN KGSETTFMCEY INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T</p>
:444	DNA440	<p>Владина: hFc(N297A)- hCD122(C122 S, C168S)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPDSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQCQVHAWPDR RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWISLETLPDQTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRT KPAALGKD</p>

:449	DNA547	<p>Впадина: hFcIgG1(N29 7A + EPKSS)- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>	<p>EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGLQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTPQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
:449	DNA550	<p>Выступ: hFcIgG1(N29 7A + SGP EPKSS)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>APTSSSTKKTQL QLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLLQCL EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
:450	DNA548	<p>Впадина: hFcIgG1(N297 A + AKT)- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>	<p>AKTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGLQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTPQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>

:450	DNA551	<p>Выступ: hFcIgG1(N2 9 7A + AKT)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	SGP	<p>APTSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLC EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T</p> <p>AKTDKHTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
:451	DNA549	<p>Впадина: hFcIgG1(N29 7A +АКТЕPKSS)- -hCD122</p>		<p>AKTEPKSSDKHTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNAKALPAPIEKTKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQ VHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA RTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWS SQPLAFRTKPAALGKD</p>
:451	DNA552	<p>Выступ : hFcIgG1(N29 7A + АКТЕPKSS) -[VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	SGP	<p>APTSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLC EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T</p> <p>AKTEPKSSDKHTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNAKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>

:452	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
:452	DNA563	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(E15R, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L) SGP	APTSSTKKTQL QLRHLCLRLQMI LNGINNYKNPKL DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN TAMLTAKFAMP WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP KKATELKHLLQCL APIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN EEALKPLEEVLN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT LAQSKNFHLRPR QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLRHLCLRLQMI DLISLINVIVLELK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISLINVI GSETTFMCEYA VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT DETATIVEFLNR WITFCQSIISTLT
:453	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD

:453	DNA565	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(E15L, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)</p>	SGP	<p>APTSSTKKTQL QLLHLCRLQMI LNGINNYKNPKL DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN TAMLTAKFAMP WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP KKATELKHLCQL APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN EEALKPLEEVLN GQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT LAQSKNFHLRPR QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLLHLCRLQMI DLISLINVIVLELK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISLINVI GSETTFMCEYA VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT DETATIVEFLNR WITFCQSIISTLT</p>
:454	DNA187	<p>Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>		<p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDR RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWSPWSQPLAFRT KPAALGKD</p>
:454	DNA566	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(E15R, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)</p>	SGP	<p>APTSSTKKTQL QLRHLCLDLQM ILNGINNYKNPKL DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN LTAMLTAKFAMP WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP PKKATELKHLCQL APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN LEEALKPLEEVLN GQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT NLAQSKNFHLR QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLRHLCLDLQMI PRDLISLINVIVL KLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISLINVI ELKGSETTFMCE IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT YADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT</p>

:455	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
:455	DNA567	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, SGP D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)	APTSSTKKTQL QLEHLCLRLQMI LNGINNYKNPKL DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN TAMLTAKFAMP WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP KKATELKHLLQCL APIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN EEALKPLEEVLN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT LAQSKNFHLRPR QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLCLRLQMI DLISLINVIVLELK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISLINVI GSETTFMCEYA VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT DETATIVEFLNR WITFCQSIISTLT
:456	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD

.456	DNA568	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(E15F, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)	SGP	<p>APTSSTKKTQL QLFHLCLRLQMI LNGINNYKNPKL DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDVTITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV TAMLTAKFAMP WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP KKATELKHQLCL APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN EEALKPLEEVLN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT LAQSKNFHLRPR QKSLSLSPGGSPGVPVLSYSGPAPTSSTKKTQLQLFHLCLRLQMI DLISLINVIVLELK LTAMLTAKFAMPKKATELKHQLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISLINVI GSETTFMCEYA VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT DETATIVEFLNR WITFCQSIISTLT</p>
.462	DNA530	Выступ: mFcIgG1(DA PG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)		<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP AENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLNHHTEKS LSHSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYK NPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHQLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
.462	DNA532	Владина: mFcIgG1(DA PG)		<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP AENYKNTQPIKMTDGSYFVYSLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLNHHTEKSL SHSPG</p>
.463	DNA530	Выступ: mFcIgG1(DA PG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)		<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP AENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLNHHTEKS LSHSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYK NPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHQLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>

:463	DNA533	Впадина: mFcIgG1(DA PG)-hCD122	<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV  DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE  KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPQQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP  AENYKNTQPIMKTDGYSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSL  SHSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQCVHAWPDRRR  WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQ  DFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT  WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT  KPAALGKD</p>
:464	DNA530	Выступ: mFcIgG1(DA PG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV  DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE  KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP  AENYDNTQPIMDTDGYSYFVYSDLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKS  LSHSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYK  NPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN  INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
:464	DNA534	Впадина: mFcIgG1(DA PG)-mCD122	<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV  DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE  KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPQQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP  AENYKNTQPIMKTDGYSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSL  SHSPGPGSGSAVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVTTCHVHAKSNLRH  WNKTCELTLVRQASWACNLILGSPESQSLTSVDLLDINVCWEEKGWRVRVKT  DFHPFDNLRVAPHSLQVLHIDTQRCNISWKVSVSHYIEPYLEFEARRRLLGHS  WEDASVLSLKQRQQLFLEMIPSTSYEVQVRVKAQRNNTGTWSPWSQPLTFR  TRPADPMKE</p>
:465	DNA531	Выступ: mFcIgG1(DA PG)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	<p>APTSSSTKKTQL  QLEHLLLDLQMI  LNGINNYKPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCLE  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFAQSIISTL  T</p> <p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV  DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE  KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP  AENYDNTQPIMDTDGYSYFVYSDLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKS  LSHSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYK NPKLTA  MLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLE  LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>

:465	DNA532	Впадина: mFcIgG1(DA PG)	<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPQQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP AENYKNTQPIPKTDGSGYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSL SHSPG</p>
:466	DNA531	Выступ: mFcIgG1(DA PG)- SGP [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	<p>APTSSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV KKATELKHLC QLEHLLDLQMI DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE EEALKPLEEVLN KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP LAQSKNFHLRPR AENYDNTQPIPKTDGSGYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSL DLISNINIVLEL LSHSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMI KGSETTFMCEY MLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLE ADETATIVEFLN LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTL RWITFAQSIISTL T</p>
:466	DNA533	Впадина: mFcIgG1(DA PG)-hCD122	<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPQQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP AENYKNTQPIPKTDGSGYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSL SHSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRR WNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQ DFKPFENLRMLAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD</p>
:467	DNA531	Выступ: mFcIgG1(DA PG)- SGP [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	<p>APTSSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV KKATELKHLC QLEHLLDLQMI DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE EEALKPLEEVLN KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP LAQSKNFHLRPR AENYDNTQPIPKTDGSGYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSL DLISNINIVLEL LSHSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMI KGSETTFMCEY MLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLE ADETATIVEFLN LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTL RWITFAQSIISTL T</p>

:467	DNA534	Впадина: mFcIgG1(DAP G)-mCD122	<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFV  DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE  KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPQQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQP  AENYKNTQPIPKTDGYSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSL  SHSPGPGSGSAVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVTTCHVHAKSNLRH  WNKTCELTLVRQASWACNLILGSPESQSLTSVDLLDINVVCWEEKGWRRVKTC  DFHFPDNLRVLVAPHSLQVLHIDTQRCNISWKVSVQVSHYIEPYLEFARRRLLGHS  WEDASVLSLKQRQQWLFLEMLIPSTSYEVQVRVKAQRNNTGTWSPWSQPLTFR  TRPADPMKE</p>
:468	DNA576	Впадина: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- hCD122	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKDITLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGLQDTSQVHAWPDR  RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI  QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT  WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWSPWSQPLAFRT  KPAALGKD</p>
:468	DNA580	Выступ: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	<p>APTSSTKKTQL  QLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVI  VLELKGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFAQSIISTL  T</p> <p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKDITLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGPGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI  LNGINNYKNPKL  LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>

:469	DNA575	Впадина: hFc(N297A, I253A)-hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWP DRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSP GHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTPAALGKD
:469	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:470	DNA576	Впадина: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDR RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
:470	DNA578	Выступ: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

:471	DNA575	Впадина: hFc(N297A, I253A)- hCD122	DKHTTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWP DRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSP GHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLA FRTKPAALGKD
:471	DNA579	Выступ: hFc(N297, I253A)- [VPLSLY]- SGP hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	APTSSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP DKHTTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF KKATELKHLQCL NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL EEALKPLEEVLN PAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN LAQSKNFHLRPR GQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT DLISNINIVLEL QKLSLSLSPGGSPGPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPK KGSETTFMCEY LTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI ADETATIVEFLN VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT RWITFAQSIISTL T
:475	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:475	DNA528	Впадина: hFc(N297A)- hCD122(C168 S)	DKHTTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDR RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRT KPAALGKD

.476	DNA263	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLCQCL EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T</p> <p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
.476	DNA528	Впадина: hFc(N297A)- hCD122(C168 S)		<p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDR RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRT KPAALGKD</p>
.477	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		<p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
.477	DNA554	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(E15R, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL QLRHLCRLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLCQCL EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFCQSIISTL T</p> <p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQRHLCLRLQMI LNGINNYKNPKL LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>

:484	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
:484	DNA581	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	APTSSSTKKTQL QLEHLCLDLQM ILNGINNYKNPK LTAMLTAKFAM PKKATELKHLCQ LEEALPLEEVL NLAQSKNFHLR PRDLISINIVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFL NRWITFCQSIIST LT DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLCLDLQMILNGINNYKNPK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
:485	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
:485	DNA582	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQL QLEYLLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLCQ EEALPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISINIVIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEYLLLDLQMIILNGINNYKNPK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:486	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG

.486	DNA583	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL  QLEELLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCQCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFAQSIISTL  T</p> <p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEELLDLQMI  LNGINNYKNPK  LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTL</p>
.487	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		<p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPG</p>
.487	DNA584	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL  QLEHLLLLLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCQCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFAQSIISTL  T</p> <p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLLLQMI  LNGINNYKNPK  LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTL</p>
.488	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		<p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPG</p>

:488	DNA585	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL QLEYLCLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLCQCL EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFCQSIISTL T</p> <p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEYLCLDLQMI LNGINNYKNPK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>
:489	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		<p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
:489	DNA586	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H 16E, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL QLEELCLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLCQCL EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFCQSIISTL T</p> <p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEELCLDLQMI LNGINNYKNPK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>
:490	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		<p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>

:490	DNA587	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL  QLEHLCLLLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCQCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFCQSIISTL  T</p> <p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLCLLLQMILNGINNYKNPK  LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALKEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>
:491	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		<p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPG</p>
:491	DNA588	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL  QLEYLCLLLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCQCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFCQSIISTL  T</p> <p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEYLCLLLQMILNGINNYKNPK  LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALKEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>
:492	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		<p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPG</p>

:492	DNA589	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	<p>APTSSTKKTQL  QLEELCLLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCQCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFCQSIISTL  T</p> <p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEELCLLQMI  LNGINNYKNPK  LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>
:493	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122		<p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDR  RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI  QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT  WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWPSQPLAFRT  KPAALGKD</p>
:493	DNA581	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	<p>APTSSTKKTQL  QLEHLCLDLQM  ILNGINNYKNPK  LTAMLTAKFAM  PKKATELKHLCQ  LEEALKPLEEVL  NLAQSKNFHLR  PRDLISNINVIVL  ELKGSETTFMCE  YADETATIVEFL  NRWITFCQSIIST  LT</p> <p>DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLCLDLQMI  LNGINNYKNPK  LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>

:494	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSQCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
:494	DNA582	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, SGP R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	APTSSSTKKTQL QLEYLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN KKATELKHLQCL WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP EEALKPLEEVLN APIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN LAQSKNFHLRPR GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT DLISNINIVLEL QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEYLLDLQMI KGSETTFMCEY LTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI ADETATIVEFLN VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT RWITFAQSIISTL T
:495	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSQCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD



			<p>APTSSSTKKTQL  QLEELLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLQCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFAQSIISTL  T</p>
.495	DNA583	<p>Выступ:  hFc(N297A)-  [VPLSLY]-  hIL2(H16E,  R38A, F42A,  Y45A, E62A,  C125A)</p>	<p>SGP  DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEELLDLQMI  LNGINNYKNPK  LTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI  VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
.496	DNA187	<p>Впадина:  hFc(N297A)-  hCD122</p>	<p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDR  RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI  QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT  WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWWSQPLAFRT  KPAALGKD</p>
.496	DNA584	<p>Выступ:  hFc(N297A)-  [VPLSLY]-  hIL2(D20L,  R38A, F42A,  Y45A, E62A,  C125A)</p>	<p>SGP  APTSSSTKKTQL  QLEHLLLLLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLQCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFAQSIISTL  T</p>

:497	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
:497	DNA585	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, SGP L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	APTSSSTKKTQL QLEYLCLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN KKATELKHLLQCL WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP EEALKPLEEVLN APIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN LAQSKNFHLRPR GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT DLISNINIVLEL QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEYLCLDLQMI KGSETTFMCEY LTAMLTAKFAMPKKATELKHLLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI ADETATIVEFLN VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT RWITFCQSIISTL T
:498	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD

			<p>APTSSSTKKTQL  QLEELCLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFCQSIISTL  T</p>
:498	DNA586	<p>Выступ:  hFc(N297A)-  [VPLSLY]-  hIL2(H16E,  L18C, R38A,  F42A, Y45A,  E62A)</p>	<p>SGP  DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEELCLDLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFCQSIISTL  T</p>
:499	DNA187	<p>Впадина:  hFc(N297A)-  hCD122</p>	<p>DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ  KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDR  RRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI  QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT  WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWPSQPLAFRT  KPAALGKD</p>
:499	DNA587	<p>Выступ:  hFc(N297A)-  [VPLSLY]-  hIL2(L18C,  D20L, R38A,  F42A, Y45A,  E62A)</p>	<p>SGP  APTSSSTKKTQL  QLEHLCLLLQMI  LNGINNYKNPKL  TAMLTAKFAMP  KKATELKHLCCL  EEALKPLEEVLN  LAQSKNFHLRPR  DLISNINVIVLEL  KGSETTFMCEY  ADETATIVEFLN  RWITFCQSIISTL  T</p>

:500	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
:500	DNA588	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, SGP L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	APTSSSTKKTQL QLEYLCLLLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN KKATELKHLQCL WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP EEALKPLEEVLN APIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN LAQSKNFHLRPR GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT DLISNINIVLEL QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEYLCLLLQMI KGSETTFMCEY LTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI ADETATIVEFLN VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT RWITFCQSIISTL T
:501	DNA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD

:501	DNA589	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	APTSSTKKTQL QLEELCLLQMI LINGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLCCL EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFCQSIISTL T	DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEELCLLQMI LINGINNYKNPK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
:502	DNA543	Впадина: hFc(N297A )-[VPLSLY]- hCD122	GSGGG	AVNGTSQFTCF YNSRANISCVW SQDGALQDTSC QVHAWPDRRR WNQTCELLPVS QASWACNLILG APDSQKLTTVDI VTLRVLCREGVR WRVMAIQDFK PFENLRMAPIS LQVVHVETHRC NISWEISQASHY FERHLEFEARTL SPGHTWEEAPL LTLKQKQEWICL ETLPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFR TKPAALGKD	DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGPPSGSSPGVPLSLYSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTL RVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQG EFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

:502	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSPPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:503	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSPPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:503	DNA606	Впадина: hFc(N297A )- [RAAAVKSP ]-hCD122	AVNGTSQFTCF YNSRANISCVW SQDQALQDTSC QVHAWPDRRR WNQTCELLPVS QASWACNLILG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN APDSQKLTTVDI WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP VTLRVLCREGVR APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG WRVMAIQDFK QPENNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ PFENLRMAPIS KLSLSPPGGPPSGSSPRAAAVKSPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQVVHVETHRC LQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTL NISWEISQASHY RVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTL FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQG SPGHTWEEAPL EFTTWSQPLAFRTKPAALGKD LTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFR TKPAALGKD

:504	DNA603	Впадина: hFclgG4- hCD122		<p>ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLVSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWP DRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSP GHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLA FRTPAALGKD</p>
:504	DNA605	Выступ: hFclgG4- hIL2- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	<p>APTSSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLLQCL EEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T</p> <p>ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLVWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSPGVPPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTL</p>
:505	DNA603	Впадина: hFclgG4- hCD122		<p>ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLVSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWP DRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSP GHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLA FRTPAALGKD</p>
:505	DNA604	Выступ: IgG4 hFc-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)		<p>ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLVWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTL</p>

:508	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTTKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELHLQCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:508	DNA609	Впадина: hFc(N297A, I253A)- [VPLSLY]- hCD122	AVNGTSQFTCF YNSRANISCVW SQDGALQDTSC QVHAWPDRRR WNQTCELLPVS QASWACNLILG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF APDSQKLTVDI NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL VTLRVLCREGVR PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN WRVMAIQDFK GQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT PFENLRMAPIS QKLSLSLSPGGSPGSPVPLSLYSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG LQVVHVETHRC ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT NISWEISQASHY LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASH FERHLEFEARTL YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKKQKEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQ SPGHTWEEAPL GEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD LTLKQKEWICL ETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFR TKPAALGKD
:509	DNA575	Впадина: hFc(N297A, I253A)- hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWP DRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSP GHTWEEAPLLTKKQKEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTPAALGKD

:509	DNA623	Выступ: hFc(N297, I253A)- [MPYDLYHP]- SGP hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	APTSSTKKTQL QLEHLLDLQMI LNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMP KKATELKHLC EEALPLEEVLN LAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLEL KGSETTFMCEY ADETATIVEFLN RWITFAQSIISTL T  DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI YKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
:510	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI YKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

			AVNGTSQFTCF
			YNSRANISCVW
			SQDGALQDTSC
			QVHAWPDRRR
			WNQTCELLPVS
			QASWACNLILG DKHTCPCPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
			APDSQKLTVDI NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
			VTLRVLCREGVR PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGFPYSDIAVEWESN
			WRVMAIQDFK GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT
.510	DNA608	Впадина: hFc(N297A, I253A)- SGGG [MPYDLYHP] -hCD122	PFENLRMAPIS QKSLSLSPGGPPSGSSPMFYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD
			LQVVHVETHRC GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIV
			NISWEISQASHY TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQAS
			FERHLEFEARTL HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPL
			SPGHTWEEAPL QGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
			LTLKQKQEWICL
			ETLTPDTQYEFQ
			VRVKPLQGEFTT
			WSPWSQPLAFR
			TKPAALGKD
			ESKYGPCCPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQ
			FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG
			LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFPYSDIAVEWES
			NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYT
.511	DNA604	Выступ: IgG4 hFc- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	QKSLSLSGGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN
			YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI
			SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

			AVNGTSQFTCF YNSRANISCVW SQDGALQDTSC QVHAWPDRRR WNQTCELLPVS QASWACNLILG ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ APDSQKLTVDI FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKNG VTLRVLCREGVR LPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES WRVMAIQDFK NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYT PFENLRMAPIS QKSLSLGPPSGSSPGVPLSLYSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG LQVVHVETHRC ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT NISWEISQASHY LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASH FERHLEFEARTL YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQ SPGHTWEEAPL GEFTTWPWSQPLAFRTKPAALGKD LTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFR TKPAALGKD
.511	DNA621	Впадина: hFclgG4- [VPLSLY]- hCD122	GSGGG
.512	DNA577	Выступ: hFc(N297, I253A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN YKNPKLTAMLAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
.512	DNA625	Впадина: hFc(N297A, I253A)	DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPG

:513	DNA604	Выступ: IgG4 hFc-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	<pre> ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG SSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMP KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT </pre>
:513	DNA626	Впадина: hFcIgG4	<pre> ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVCTLPQSQEEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG </pre>
:526	DNA670	Выступ: hFc- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	<pre> DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG SSPPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTAMLTAKFAMP KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT </pre>

			AVNGTSQFTCF
			YNSRANISCVW
			SQDGALQDTSC
			QVHAWPDRRR
			WNQTCELLPVS
			QASWACNLILG DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
			APDSQKLTTVDI WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
			VTLRVLCREGVR APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG
			WRVMAIQDFK QPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ
:526	DNA672	Впадина: hFc- [VPLSLY]- GSGGG hCD122	PFENLRMAPIS KSLSLSPGGPPSGSSPGVPLSLYSGGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA
			LQVVHVETHRC LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTL
			NISWEISQASHY RVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY
			FERHLEFEARTL FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQG
			SPGHTWEEAPL EFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
			LTLKQKQEWICL
			ETLTPDTQYEFQ
			VRVKPLQGEFTT
			WSPWSQPLAFR
			TKPAALGKD
			DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
			WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
			APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN
			GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT
			QKSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN
:530	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI
			SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

			AVNGTSQFTCF
			YNSRANISCVW
			SQDGALQDTSC
			QVHAWPDRRR
			WNQTCELLPVS
			QASWACNLILG DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
			APDSQKLTVDI WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
			VTLRVLCREGVR APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG
			WRVMAIQDFK QPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ
.530	DNA612	Впадина: hFc(N297A)- [MPYDLYHP] SGGG	PFENLRMAPIS KSLSLSPGGPPSGSSPMFYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG
		-	LQVVHVETHRS ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT
		hCD122(C12 2 S, C168S)	NISWEISQASHY LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHY
			FERHLEFEARTL FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPLQGE
			SPGHTWEEAPL FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
			LTLKQKQEWISL
			ETLTPDTQYEFQ
			VRVKPLQGEFTT
			WSPWSQPLAFR
			TKPAALGKD
			DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
			WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
			APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN
.531	DNA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT
			QKSLSLSPGGSSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINN
			YKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI
			SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

			AVNGTSQFTCF
			YNSRANISCVW
			SQDGALQDTSC
			QVHAWPDRRR
			WNQTCELLPVS
			QASWACNLILG DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
			APDSQKLTVDI WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
			VTLRVLCREGVR APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG
.531	DNA614	Владина: hFc(N297 A)- SGGG	WRVMAIQDFK QPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ
		[DSGGFML	PFENLRMAPIS KSLSLSPGGPPSGSSPGDSGGFMLTSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD
		T]-	LQVVHVETHRS GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIV
		hCD122(C	NISWEISQASHY TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASH
		122 S,	FERHLEFEARTL YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPLQG
		С1685)	SPGHTWEEAPL EFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
			LTLKQKQEWISL
			ETLTPDTQYEFQ
			VRVKPLQGEFTT
			WSPWSQPLAFR
			TKPAALGKD
			DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
			WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
			APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG
			QPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ
.532	DNA669	Владина: hFc-	KSLSLSPGGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDR
		hCD122	RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI
			QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT
			WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT
			KPAALGKD

			APTSSSTKKTQL
			QLEHLLDLQMI
			LNGINNYKNPKL
			TAMLTAKFAMP
			DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN
			WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
			KKATELKHQLQCL
			APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN
			EEALKPLEEVLN
			GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
			LAQSKNFHLRPR
			QKSLSLSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI
			LNGINNYKNPK
			DLISNINVIVLEL
			LTAMLTAKFAMPKKATELKHQLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI
			KGSETTFMCEY
			VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
			ADETATIVEFLN
			RWITFAQSIISTL
			T
.532	DNA671	Выступ: hFc- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP

звание	Новые названия	Последовательность компонента 1	Последовательность компонента 2	Последовательность компонента 3
VA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCA VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG		
VA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCA VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT SPWSQPLAFRTKPAALGKD

VA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGGSSG GGSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMP ATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
VA263	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
VA278	Выступ: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hIL2(C125A)	DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSGP	DSGGFMLT

VA281	<p>Выступ: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSGP	DSGGFMLT
VA440	<p>Впадина: hFc(N297A)- hCD122(C122S, C168S)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCA VKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	PGSGS	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTKKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT SPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
VA476	<p>Выступ: hFc(N297A)- [NPMGSDPVNFK LLRVVNG]- hIL2(F42S, E62S, C125A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	G	NPMGSDPVNFKLLRVVNG

VA477	<p>Выступ: mFclgG2a(LALAP G)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKE FKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PCEEMTKKQVTLWC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKK NWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG</p>	<p>GGSSPPGGGSSG GGSGP</p>	<p>APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT AMLTAKFAMP ATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS NINVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
VA478	<p>Выступ: mFclgG2a(LALA PG)-[VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKE FKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PCEEMTKKQVTLWC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKK NWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG</p>	<p>GSPG</p>	<p>VPLSLY</p>
VA479	<p>Впадина: mFclgG2a(LALAP G)</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKE FKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLP PPEEEMTKKQVTLSCA VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG</p>		

IA480	Впадина: mFclgG2a(LALAP G)-hCD122	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKE FKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCA PGSGS VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLSDGSYFMVSKLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTI SPWSQPLAFRTKPAALGKD
IA516	Вариант 1 F8ScFv-Впадина: hFc(N297A)- hCD122	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLFTMSVVRQAPGKGLEVV VSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KSTHLYLFDYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSS GGS SPGERATLSCRASQSVSMPLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQMRGRPPFTFGQGTKVEIK	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHI PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNC EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLV VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSF QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
IA520	Впадина: mFclgG2a(LALAP G)- Аннотированная последовательн ость не обнаружена	TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKE FKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCA HHHHHHHH VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLSDGSYFMVSKLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	

IA521	<p>Впадина: mFclgG2a(LALAP )-hCD122- Аннотированная последовательно сть не обнаружена</p>	<p>TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKE FKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCA PGSGS VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLSDSGSYFMVSKLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG</p>	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT SPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
IA522	<p>Впадина: mFclgG2a(LALAP G)-mCD122- Аннотированная последовательн ость не обнаружена</p>	<p>TIKPCPPCKPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVVDVSEDDP DVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKE FKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCA PGSGS VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLSDSGSYFMVSKLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG</p>	<p>AVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVTTCVHAKSNLRHWN CELLVLRQASWACNLILGSPESQSLTSVDLLDINVVCWEEKGWRRVI CDFHFPDNLRLVAPHSLQVLHIDTQRCNISWKVSVQVSHYIEPYLEFEA RLLGHWSWEDASVLSLQQRQWLFLEMLIPSTSYEVQVRVKAQRNNTI WSPWSQPLTFRTRPADPMKE</p>
IA528	<p>Впадина: hFc(N297A)- hCD122(C168S)</p>	<p>DKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCA PGSGS VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTKQKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT SPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>

VA530	Выступ: mFclgG1(DAPG) -hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDF FPEDITVEWQWNGQPAENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLNVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	GGSSPPGGGSSG GGSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPF ATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
VA531	Выступ: mFclgG1(DAPG )-[VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDF FPEDITVEWQWNGQPAENYDNTQPIMDTDGSYFVYSDLNVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	GSPG	VPLSLY
VA532	Впадина: mFclgG1(DAPG)	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKQMAKDKVSLTCMITDF FPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLNVQKSNWEA GNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG		

IA533	Впадина: mFcIgG1(DAPG)- hCD122	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVAISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKKQMAKDKVSLTCMITDF FPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVQKSNWEA GNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTI SPWSQPLAFRTKPAALGKD
IA534	Впадина: mFcIgG1(DAPG) -mCD122	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVAISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKKQMAKDKVSLTCMITDF FPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVQKSNWEA GNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG	PGSGS	AVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVTTCVHAKSNLRHWN CELTLVRQASWACNLILGSFPESQSLTSVDLLDINVVCWEEKGWRRVI CDFHPFDNLRVAPHSLQVLHIDTQRCNISWKVSVQVSHYIEPYLEFEAI RLLGHSWEDASVLSLQQRQQWLFLEMLIPSTSYEVQVRVKAQRNNTI WSPWSQPLTFRTRPADPMKE
IA542	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GISSGLLSGRSDQP SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPI ATELKHLCLEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

VA543	Впадина: hFc(N297A)- [VPLSLY]-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG	VPLSLY
VA544	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, L80F, R81D, L85V, 186V, I92F, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
VA545	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GISSGLLSGRSSGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMP ATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

JA546	<p>Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F, C125A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	<p>GGSSPPGGGSSG GGSGP</p>	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPF ATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKC TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
JA547	<p>Впадина: hFcIgG1(N297A + EPKSS)- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>	<p>EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	<p>DKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV</p>	<p>KFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQ PGSGS</p>
JA548	<p>Впадина: hFcIgG1(N297A + AKT)- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>	<p>AKTDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	<p>DKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV</p>	<p>KFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQ PGSGS</p>

IA549	<p>Впадина: hFclgG1(N297A +АКТЕPKSS)- Впадина: hFclgG1(N297A + EPKSS)- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>	<p>АКТЕPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVW VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKN QVLSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	<p>EPKSSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREP QVCTLPISRDELTK KNQVLSLCAVKGF YPSDIAVEWESNG</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHI PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLVSKLTVDKSF QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>
IA550	<p>Выступ: hFclgG1(N297A + EPKSS)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	<p>GSPG</p>	<p>VPLSLY</p>
IA551	<p>Выступ: hFclgG1(N297A + AKT)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>AKTDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	<p>GSPG</p>	<p>VPLSLY</p>

VA552	<p>Выступ : hFclgG1(N297A + АКТЕPKSS)- Выступ: - [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>AKTEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVW VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKN GSPG QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	VPLSLY
VA553	<p>Впадина: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hCD122</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCA GPPSGSSPG VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	DSGGFMLT
VA554	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(E15R, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC GSPG LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	VPLSLY

Выступ:  
 hFc(N297A)- DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED  
 [VPLSLY]- PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  
 VA563 hIL2(E15R, L18C, EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC GSPG VPLSLY  
 D20R, R38A, LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
 F42A, Y45A, WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
 E62A, N88L)

Выступ:  
 hFc(N297A)- DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED  
 [VPLSLY]- PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  
 VA565 hIL2(E15L, L18C, EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC GSPG VPLSLY  
 D20R, R38A, LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
 F42A, Y45A, WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
 E62A, N88L)

Выступ:  
 hFc(N297A)- DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED  
 [VPLSLY]- PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  
 VA566 hIL2(E15R, L18C, EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC GSPG VPLSLY  
 R38A, F42A, LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
 Y45A, E62A, WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
 N88L)

VA567	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSPG	VPLSLY
VA568	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(E15F, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSPG	VPLSLY
VA575	<p>Впадина: hFc(N297A, I253A)-hCD122</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	PGSGS	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT SPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>

VA576	Впадина: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT SPWSQPLAFRTKPAALGKD
VA577	Выступ: hFc(N297, I253A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGGSSG GGSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPI ATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
VA578	Выступ: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCL VKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGGSSG GGSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPI ATELKHLCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

VA579	Выступ: hFc(N297, I253A)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
VA580	Выступ: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)-[VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
VA581	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY

VA582	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSPG	VPLSLY
VA583	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSPG	VPLSLY
VA584	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSPG	VPLSLY

VA585	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSPG	VPLSLY
VA586	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSPG	VPLSLY
VA587	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	GSPG	VPLSLY

VA588	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, F62A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC GSPG LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	VPLSLY
VA589	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC GSPG LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	VPLSLY
VA603	<p>Впадина: hFcIgG4-hCD122</p>	<p>ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVDSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSC PGSGS AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG</p>	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTKKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT SPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>

VA604	Выступ: IgG4 hFc-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLG	GGSSPPGGGSSG GGSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMP ATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
VA605	Выступ: hFc gG4-hIL2-[V P L S L Y] - hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLG	GSPG	VPLSLY
VA606	Впадина: hFc(N297A)-[RAAAVKSP]-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG	GPPSGSSP	RAAAVKSP

IA608	Впадина: hFc(N297A, I253A)- [MPYDLYHP]- hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCA VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSP	MPYDLYHP
IA609	Впадина: hFc(N297A, I253A)-[VPLSLY]- hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCA VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG	VPLSLY
IA612	Впадина: hFc(N297A)- [MPYDLYHP]- hCD122(C122S, C168S)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCA VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSP	MPYDLYHP

IA614	Впадина: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hCD122(C122S, C168S)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFSFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG	DSGGFMLT
IA621	Впадина: hFclgG4- [VPLSLY]-hCD122	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFSFLYRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGGP	PSGSSPG	VPLSLY
IA623	Выступ: hFc(N297, I253A)- [MPYDLYHP]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFSFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP

IA625	Впадина: hFc(N297A, I253A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
IA626	Впадина: hFcIgG4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSEQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLPG	
IA669	Впадина: hFc- hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCA PGSGS VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWI TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVM QDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEA LSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT SPWSQPLAFRTKPAALGKD

VA670	Выступ: hFc-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGGSSG GGSGP	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMP ATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
VA671	Выступ: hFc-[VPLSLY]-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GSPG	VPLSLY
VA672	Впадина: hFcIgG4-[VPLSLY]-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSPG	VPLSLY

звание	Новые названия	Последовательность компонента 4	Последовательность компонента 5	Полная последовательность
IA158	Впадина: hFc(N297A)			DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
IA187	Впадина: hFc(N297A)- hCD122			DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSA VNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRW/NQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTW EEAPLLTKKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWSPQLAFRTKPAALGKD
IA255	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)			DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSP PGGGSSGGGSPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEELKPLEE EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA263	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI NNYKPKLTAMLTAKFAMPKATELKH LQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEELKPLEEVLN LAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA278	Выступ: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hIL2(C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI NNYKPKLTRMLTFKPYMPKATELKH LQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGPD SGGFMLTSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKPKLTRMLTFKPYMPKATELKHLCLEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA281	Выступ: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI NNYKPKLTAMLTAKFAMPKATELKH LQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGPD SGGFMLTSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA440	Впадина: hFc(N297A)- hCD122(C122S, C168S)			DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSA VNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRW/NQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTW EAPLLTKKQKQEWISLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWSPQLAFRTKPAALGKD

IA476	<p>Выступ: hFc(N297A)- [NPMGSDPVNFK LLRVVNG]- hIL2(F42S, E62S, C125A)</p>	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI NNYKNPKLRLMSTKSFYMPKPKATELKH LQCLEESLPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISININIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGNGPM GSDPVNFKLLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLRLMSTKSFYMPKPKATELKHLCLEE SLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
IA477	<p>Выступ: mFclgG2a(LALAP G)-hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>		<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYN STLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVTFD MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGG SSPPGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLRLMSTKSFYMPKPKATELKHLCLEEAL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
IA478	<p>Выступ: mFclgG2a(LALAPG )-[VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, SGP Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI NNYKNPKLRLMSTKSFYMPKPKATELKH LQCLEEALPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISININIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYN STLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVTFD MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGG PGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLRLMSTKSFYMPKPKATELKHLCLEEALPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
IA479	<p>Впадина: mFclgG2a(LALAPG)</p>		<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYN STLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVTFD MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG</p>
IA480	<p>Впадина: mFclgG2a(LALAPG )-hCD122</p>		<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYN STLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLWCMVTFD MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGPGSG SAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT VDIVTLRVLCREGVRRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWSPWSQLAFRTKPAALGKD</p>
IA516	<p>Версия 1 F8ScFv- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p> <p>PGSGS</p>	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQ ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT LRVLCREGVRRVMAIQDFKPFENLR MAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQ GEFTTWSWSPWSQLAFRTKPAALGKD</p>	<p>EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSQAASGFTFSLFTMSVVRQAPGKGLVVSVAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKSTHLYLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSEIVLTSQPGTSLSPGERAT LSCRASQSVSMPLAWYQQKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQMRGRPPT FGQGTKEIKGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQ VLSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLIL LILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLE FEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWSPWSQLAFRTKPAALGKD</p>

IA520	<p>Впадина: mFclgG2a(LALAPG)- Аннотированная последовательность не обнаружена</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI<sup>S</sup>LSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<sup>F</sup>VNNVEVHTAQTQTHREDY<sup>N</sup> STLRVVSALPIQH<sup>Q</sup>DWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGHHHH HHHH</p>
IA521	<p>Впадина: mFclgG2a(LALAP G)-hCD122- GHHNNHHHH Аннотированная последовательность не обнаружена</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI<sup>S</sup>LSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<sup>F</sup>VNNVEVHTAQTQTHREDY<sup>N</sup> STLRVVSALPIQH<sup>Q</sup>DWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGPGSG SAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD<sup>G</sup>ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT<sup>T</sup> VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWS<sup>P</sup>WSQPLAFRTKPAALGKDGHHHHHHHHH</p>
IA522	<p>Впадина: mFclgG2a(LALAP G)-mCD122- GHHNNHHHH Аннотированная последовательность не обнаружена</p>	<p>TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI<sup>S</sup>LSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<sup>F</sup>VNNVEVHTAQTQTHREDY<sup>N</sup> STLRVVSALPIQH<sup>Q</sup>DWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGPGSG SAVKNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVTTCHVHAKSNLRHWNKTC<sup>E</sup>LT<sup>R</sup>VQASWACNLILGSPESQSL<sup>T</sup>S VDLLDINVV<sup>C</sup>WEEKGWR<sup>R</sup>VKTCDFH<sup>P</sup>FDN<sup>L</sup>RLVAPHS<sup>L</sup>QV<sup>L</sup>HID<sup>T</sup>QRCNISW<sup>K</sup>VSQV<sup>S</sup>HY<sup>I</sup>E<sup>P</sup>Y<sup>L</sup>E<sup>F</sup>E<sup>A</sup>R<sup>R</sup>LLGHS WEDASVLSLKQRQ<sup>W</sup>L<sup>F</sup>LEMLIP<sup>S</sup>T<sup>S</sup>Y<sup>E</sup>V<sup>Q</sup>VR<sup>V</sup>KA<sup>R</sup>NR<sup>N</sup>TGT<sup>W</sup>SP<sup>W</sup>SQ<sup>P</sup>L<sup>T</sup>FR<sup>T</sup>RP<sup>A</sup>DP<sup>M</sup>KEGHHHHHHHHH</p>
IA528	<p>Впадина: hFc(N297A)- hCD122(C168S)</p>	<p>DKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKD<sup>T</sup>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQD<sup>W</sup>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<sup>T</sup>ISKAKGQPREPQVCTLP<sup>P</sup>SRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT<sup>V</sup>DKSRWQQGNV<sup>F</sup>SCSV<sup>M</sup>HEALHNHYTQKLSLSLSPGPGSGSA VNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD<sup>G</sup>ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT<sup>T</sup>V DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT<sup>W</sup> EEAPLLTLKQKQEWISLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWS<sup>P</sup>WSQPLAFRTKPAALGK<sup>D</sup></p>
IA530	<p>Выступ: mFclgG1(DAPG)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD<sup>V</sup>LITLTPKVT<sup>C</sup>VVVAISKDDPEVQFSW<sup>F</sup>VDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFR SVSELPIMHQD<sup>W</sup>LNGKEFKCRVNSAAFGAPIEK<sup>T</sup>ISKTKGRPKAPQVYTI<sup>P</sup>PPKEQMAKDKVSLTCMIDFFPEDITVE WQWNGQPAENYDNTQPI<sup>M</sup>DTDGSYFVYSDLN<sup>V</sup>QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGSSPPG GGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQ<sup>M</sup>ILNGINNYKNPKLTAML<sup>T</sup>AKFAMPK<sup>A</sup>T<sup>E</sup>LKHLQCLEEAL<sup>K</sup>PLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN<sup>V</sup>IVLELKGSETTFMCEYAD<sup>E</sup>TATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
IA531	<p>Выступ: mFclgG1(DAPG)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A) SGP</p>	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQ<sup>M</sup>ILNGI VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD<sup>V</sup>LITLTPKVT<sup>C</sup>VVVAISKDDPEVQFSW<sup>F</sup>VDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFR NNYKNPKLTAML<sup>T</sup>AKFAMPK<sup>A</sup>T<sup>E</sup>LKH SVSELPIMHQD<sup>W</sup>LNGKEFKCRVNSAAFGAPIEK<sup>T</sup>ISKTKGRPKAPQVYTI<sup>P</sup>PPKEQMAKDKVSLTCMIDFFPEDITVE LQCLEEAL<sup>K</sup>PLEEVLNLAQSKNFHLRPR WQWNGQPAENYDNTQPI<sup>M</sup>DTDGSYFVYSDLN<sup>V</sup>QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGSPGVPLS DLISNIN<sup>V</sup>IVLELKGSETTFMCEYAD<sup>E</sup>TATIVEFLNRWITFAQSIISTLT LYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQ<sup>M</sup>ILNGINNYKNPKLTAML<sup>T</sup>AKFAMPK<sup>A</sup>T<sup>E</sup>LKHLQCLEEAL<sup>K</sup>PLEEVLNLAQ TIVEFLNRWITFAQSIISTLT SKNFHLRPRDLISNIN<sup>V</sup>IVLELKGSETTFMCEYAD<sup>E</sup>TATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
IA532	<p>Впадина: mFclgG1(DAPG)</p>	<p>VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD<sup>V</sup>LITLTPKVT<sup>C</sup>VVVAISKDDPEVQFSW<sup>F</sup>VDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFR SVSELPIMHQD<sup>W</sup>LNGKEFKCRVNSAAFGAPIEK<sup>T</sup>ISKTKGRPKAPQVYTI<sup>P</sup>PPKQMAKDKVSLTCMIDFFPEDITV EWQWNGQPAENYKNTQPI<sup>M</sup>KTDGSYFVYSKLN<sup>V</sup>QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG</p>

IA533	Впадина: mFclgG1(DAPG)- hCD122	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFR SVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPTPPKKQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITV EWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKLSHSPGPGSGSAV NGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDI VTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEE APLLLTKQKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWPSQPLAFRTKPAALGKD	
IA534	Впадина: mFclgG1(DAPG)- mCD122	VRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFR SVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFAGAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPTPPKKQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITV EWQWNGQPAENYKNTQPIMKTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKLSHSPGPGSGSAV KNCSHLECFYNSRANVSCMWSHEEALNVTTCVHAKSNLRHWNKTCELTLVRQASWACNLILGSPESQSLTSDLL DINVVCWEEKGWRVRVKTCDFFHFDNLRVAPHSLQVLHIDTQRCNISWQVSHYIEPYLEFEARRLLGHSWEDA SVLSLKQRQQLFLEMLIPSTSYEVQVRVKAQRNNTGTWSPWSQPLTFRTRPADPMKE	
IA542	Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKHTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGGISSGL LSGRSDQPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLINGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEEAALPLEE VLNLAQSKNFHFRPRDLISINIVVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	
IA543	Впадина: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hCD122	GSGGG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQ ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLR MAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTK QKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQ GEFTTWSWPSQPLAFRTKPAALGKD DKHTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGGPPSGS SPGVPLSLYSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWAC NLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWPSQPLAFRTKPAALGKD
IA544	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, L80F, R81D, L85V, 186V, I92F, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLINGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKH LQCLEEAALPLEEVLNLAQSKNFHFDPR DVVSNINIVFVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT DKHTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLINGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEEAALPLEEVLN LAQSKNFHFDPRDVVSNINIVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IA545	<p>Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGISSGL LSGRSSGPAPTSSTKTKQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALPLEEVLN LAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>	
IA546	<p>Выступ: hFc(N297A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, L80F, R81D, L85V, 186V, I92F, C125A)</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSSP PGGGSSGGSSGPAPTSSTKTKQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEALPLEEVLN EEVLNLAQSKNFHFDPRDVSNINIVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>	
IA547	<p>Впадина: hFcIgG1(N297A + EPKSS)- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENL RLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQA SHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGK D</p>	<p>EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGP GSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSP GHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
IA548	<p>Впадина: hFcIgG1(N297A + АКТ)- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENL RLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQA SHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGK D</p>	<p>AKTDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLCAVKG YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPG SGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQK LTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
IA549	<p>Впадина: hFcIgG1(N297A +АКТЕPKSS)- Впадина: hFcIgG1(N297A + EPKSS)- Впадина: hFc(N297A)- hCD122</p>	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL MAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQ GEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD</p>	<p>AKTEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEART LSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD</p>

IA550	<p>Выступ: hFclgG1(N297A + EPKSS)- [VPLSLY]- SGP hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>	<p>EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGG SPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLE EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
IA551	<p>Выступ: hFclgG1(N297A + AKT)-[VPLSLY]- SGP hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>	<p>AKTDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGGG PGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
IA552	<p>Выступ : hFclgG1(N297A + АКТЕPKSS)- Выступ: - SGP [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)</p>	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>	<p>AKTEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS PGGSPGVPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT</p>
IA553	<p>Впадина: hFc(N297A)- SGGG [DSGGFMLT]- hCD122</p>	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL MAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQ GEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGGPPSGS SPGDSGGFMLTSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFE RHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
IA554	<p>Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- SGP hIL2(E15R, L18C, D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A)</p>	<p>APTSSSTKKTQLQRHLCLRLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>	<p>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSTKKTQLQRHLCLRLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</p>

	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-		APTSSSTKKTQLQRHLCLRLQMILNGI	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
IA563	hIL2(E15R, L18C, SGP D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)		NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQRHLCLRLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LAQSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFCQSIISTLT
	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-		APTSSSTKKTQLQLHLCLRLQMILNGI	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
IA565	hIL2(E15L, L18C, SGP D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)		NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLHLCLRLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH AQSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFCQSIISTLT
	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-		APTSSSTKKTQLQRHLCLDLQMILNGI	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
IA566	hIL2(E15R, SGP L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)		NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQRHLCLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LAQSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFCQSIISTLT
	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-		APTSSSTKKTQLQLEHLCLRLQMILNGI	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
IA567	hIL2(L18C, SGP D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)		NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLCLRLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH AQSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFCQSIISTLT
	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]-		APTSSSTKKTQLQLFHLCLRLQMILNGI	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
IA568	hIL2(E15F, L18C, SGP D20R, R38A, F42A, Y45A, E62A, N88L)		NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLFHLCLRLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH AQSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFCQSIISTLT

IA575	Впадина: hFc(N297A, I253A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGS AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
IA576	Впадина: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSA VNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTW EEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
IA577	Выступ: hFc(N297, I253A)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSS PPGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEEALKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA578	Выступ: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPP GGGSSGGSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEEALKPLE EVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA579	Выступ: hFc(N297, I253A)- [VPLSLY]- SGP hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKH ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGP DLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETA VPLSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEEALKPLEEVL TIVEFLNRWITFAQSIISTLT NLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA580	Выступ: hFc(N297A, M252Y, S254T, T256E)- SGP [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKH TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGPVP DLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETA LSLYSGPAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEEALKPLEEVLNLA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT QSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IA581	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLCLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISININIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLCLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLN LAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
IA582	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEYLLDLQMILNGIN NYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH QCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISININIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEYLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLN AQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA583	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGIN NYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH QCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISININIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLN AQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA584	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLLLQMILNGIN NYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH QCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISININIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLN AQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA585	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEYLCLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISININIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEYLCLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLN AQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
IA586	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, L18C, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEELCLDLQMILNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISININIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEELCLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLN AQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

IA587	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, F62A) Выступ:	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLCLLLQMILNGIN NYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH QCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLCLLLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
IA588	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16Y, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A) Выступ:	SGP	APTSSSTKKTQLQLEYLCLLLQMILNGIN NYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH QCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEYLCLLLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
IA589	Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL2(H16E, L18C, D20L, R38A, F42A, Y45A, E62A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEELCLLLQMILNGIN NYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH QCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEELCLLLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
IA603	Впадина: hFcIgG4-hCD122			ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEEMTKNQVSLCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGPS GSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTELLPVSQASWACNLILGAPDSQKL TTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDPTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
IA604	Выступ: IgG4 hFc- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)			ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGS SPPGGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA605	Выступ: hFcIgG4-hIL2- [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGSP GVPSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKPKATELKHLCLEEALKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IA606	Впадина: hFc(N297A)- [RAAAVKSP]- hCD122	SGGG	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG  ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL DKHTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVLSLCAVKGFYPSD  LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGS  MAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASH SPRAAAVKSPSGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA  YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK CNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFER  QKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQ HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD  GEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
IA608	Впадина: hFc(N297A, I253A)- [MPYDLYHP]- hCD122	SGGG	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG  ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL DKHTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY  PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVLSLCAVKGFYPSD  LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSG  MAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASH SSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW  YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK ACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFE  QKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQ RHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD  GEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
IA609	Впадина: hFc(N297A, I253A)-[VPLSLY]- hCD122	GSGGG	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG  ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL DKHTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY  PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVLSLCAVKGFYPSD  LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSG  MAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASH SSPGVPLSLYSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA  YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK CNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFER  QKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQ HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD  GEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>
IA612	Впадина: hFc(N297A)- [MPYDLYHP]- hCD122(C122S, C168S)	SGGG	<p>AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG  ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL DKHTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDMLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVLSLCAVKGFYPSD  LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGS  MAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASH SPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA  YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK CNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFER  QKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPLQ HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD  GEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD</p>

IA614	Впадина: hFc(N297A)- [DSGGFMLT]- hCD122(C122S, C168S)	SGGG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL MAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTK QKQEWISLETLPDQTQYEFQVRVKPLQ GEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGS SPGDSGGFMLTSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFE RHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWISLETLPDQTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD
IA621	Впадина: hFclgG4- [VPLSLY]- hCD122	GSGGG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL MAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTK QKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQ GEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD	ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLGGPPS GSSPGVPLSLYSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFE RHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD
IA623	Выступ: hFc(N297, I253A)- [MPYDLYHP]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	SGP	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSS PPMPYDLYHPSGAPPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKATELKHLCLEEALKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA625	Впадина: hFc(N297A, I253A)			DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
IA626				ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG
IA669	Впадина: hFc-hCD122			DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGSA VNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTW EEAPLLTKQKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKD

IA670	Выступ: hFc- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSP PGGGSSGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA671	Выступ: hFc- SGP [VPLSLY]- hIL2(R38A, F42A, Y45A, E62A, C125A)	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGV DLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETA PLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEALKPLEEVLN TIVEFLNRWITFAQSIISTLT AQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
IA672	Впадина: hFcIgG4- [VPLSLY]- hCD122	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN ALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD PVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVT STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGS MAPISLQVHVETHRCNISWEISQASH SPGVPLSLYGGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWAC YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTK NLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVHVETHRCNISWEISQASHYFERH QKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQ LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD GEFTTWSQPLAFRTKPAALGKD

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Маскированный цитокин IL-2, содержащий гетеродимер белка, содержащий:  
первую полипептидную цепь, содержащую маскирующий компонент, соединенный с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством первого линкера, и

вторую полипептидную цепь, содержащую цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, соединенные со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством второго линкера,

где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и

где один из первого линкера или второго линкера представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, содержащий протеолитически расщепляемый пептид.

2. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где первая полипептидная цепь характеризуется формулой 6:

№ **HL1-L1-MM C'**

(6),

и вторая полипептидная цепь характеризуется формулой 5:

№ **HL2-L2-C C'**

(5),

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент.

3. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1 или п. 2, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен или его фрагмент, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен или его фрагмент.

4. Маскированный цитокин IL-2 по п. 3, где каждый из первого и/или второго Fc-доменов предусматривает наличие одной или более модификаций, которые способствуют нековалентной ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни.

5. Маскированный цитокин IL-2 по п. 3 или п. 4, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент.

6. Маскированный цитокин IL-2 по п. 5, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций Y349C; T366S; L38A и Y407V, которые обеспечивают образование «впадины» в первом домене, обеспечивающем увеличение

периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций S354C и T366W, обеспечивающих образование «выступа» во втором домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, причем нумерация выполнена в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

7. Маскированный цитокин IL-2 по п. 5 или п. 6, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену N297A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

8. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 5-7, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену I253A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

9. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1 или п. 2, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

10. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1 или п. 2, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13.

11. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-10, где цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент модифицированы по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

12. Маскированный цитокин IL-2 по п. 11, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификации R38A, F42A, Y45A и E62A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

13. Маскированный цитокин IL-2 по п. 11 или п. 12, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификацию C125A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

14. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 11-13, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат R38A, F42A, Y45A, E62A и C125A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

15. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-14, где цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

16. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-15, где маскирующий компонент содержит IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант.

17. Маскированный цитокин IL-2 по п. 16, где IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

18. Маскированный цитокин IL-2 по п. 16, где IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5.

19. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-18, где второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер.

20. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-18, где первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид таким образом, что первый линкер представляет собой протеолитически расщепляемый линкер, и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида таким образом, что второй линкер представляет собой протеолитически нерасщепляемый линкер.

21. Маскированный цитокин IL-2 по п. 19 или п. 20, где длина протеолитически нерасщепляемого линкера составляет 3-18 аминокислот.

22. Маскированный цитокин IL-2 по п. 21, где длина протеолитически нерасщепляемого линкера составляет 3-8 аминокислот.

23. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 19-22, где протеолитически нерасщепляемый линкер характеризуется высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

24. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 19-23, где протеолитически нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.

25. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 19-23, где протеолитически нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23.

26. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-25, где длина протеолитически расщепляемого линкера составляет 10-25 аминокислот.

27. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-26, где расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 и 28.

28. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-26, где расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит SEQ ID NO: 118.

29. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-26, где расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит SEQ ID NO: 119.

30. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-29, где протеолитически расщепляемый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид, фланкированный с обеих сторон спейсерным доменом.

31. Маскированный цитокин IL-2 по п. 30, где спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

32. Маскированный цитокин IL-2 по п. 30 или п. 31, где спейсерные домены

содержат только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

33. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-25, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21 и 22.

34. Маскированный цитокин IL-2 по п. 33, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19.

35. Маскированный цитокин IL-2 по п. 33, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17.

36. Маскированный цитокин IL-2 по п. 30, где протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29.

37. Маскированный цитокин IL-2 по п. 30, где протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 119, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29.

38. Маскированный цитокин IL-2 по п. 36 или п. 37, где длина SD2 составляет 3-6 аминокислот.

39. Маскированный цитокин IL-2 по п. 25, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 115.

40. Маскированный цитокин IL-2 по п. 25, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 116 и 117.

41. Маскированный цитокин IL-2 по п. 25, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 112.

42. Маскированный цитокин IL-2 по п. 25, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113.

43. Маскированный цитокин IL-2 по п. 25, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 114.

44. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1 или п. 19, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 38.
45. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1 или п. 19, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 39.
46. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1 или п. 20, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 125.
47. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1 или п. 20, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 126.
48. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1 или п. 20, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 127.
49. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 39 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 49.
50. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 40 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 51.
51. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 38 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 128.
52. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 38 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 129.
53. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 38 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 130.
54. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 125 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 51.
55. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 126 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 51.
56. Маскированный цитокин IL-2 по п. 1, где маскированный цитокин IL-2 содержит первую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 127 и вторую полипептидную цепь под SEQ ID NO: 51.
57. Маскированный цитокин IL-2, содержащий маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, за счет чего обеспечивается снижение или предотвращение связывания цитокина IL или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между фрагментом IL-2 или его функциональным фрагментом и маскирующим компонентом присутствует протеолитически расщепляемый

пептид.

58. Маскированный цитокин IL-2 по п. 57, где маскирующий компонент и цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент соединены в одну полипептидную цепь.

59. Маскированный цитокин IL-2 по п. 57 или п. 58, где маскированный цитокин IL-2 содержит полипептидную цепь, характеризующуюся формулой 1:

№ **HL-L2-C-L1-MM C'**

(1),

где HL представляет собой домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид.

60. Маскированный цитокин IL-2 по п. 57 или п. 58, где маскированный цитокин IL-2 содержит полипептидную цепь, характеризующуюся формулой 2:

№ **HL-L2-MM-L1-C C'**

(2),

где HL представляет собой домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, L1 представляет собой первый линкер, MM представляет собой маскирующий компонент, L2 представляет собой второй линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, где по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид.

61. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-60, где маскирующий компонент содержит IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант.

62. Маскированный цитокин по п. 61, где IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутации в аминокислотных положениях C122 и C168 по сравнению с IL-2 $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

63. Маскированный цитокин по п. 61 или п. 62, где IL-2R $\beta$  или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутации C122S и C168S по сравнению с IL-2 $\beta$  под SEQ ID NO: 4.

64. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-63, где домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (HL), содержит первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, каждый из которых представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент.

65. Маскированный цитокин IL-2 по п. 64, где каждый из первого и/или второго Fc-доменов предусматривает наличие одной или более модификаций, которые способствуют нековалентной ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни.

66. Маскированный цитокин IL-2 по п. 64 или п. 65, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций Y349C; T366S; L38A и Y407V, которые обеспечивают образование «впадины» в первом домене, обеспечивающем увеличение

периода полужизни, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит Fc-домен IgG1 или его фрагмент, предусматривающие наличие мутаций S354C и T366W, обеспечивающих образование «выступа» во втором домене, обеспечивающем увеличение периода полужизни, причем нумерация выполнена в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

67. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 64-66, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену N297A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

68. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 64-67, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену I253A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

69. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 64-67, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

70. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 64-68, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13.

71. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-70, где расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит SEQ ID NO: 118.

72. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-70, где расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит SEQ ID NO: 119.

73. Маскированный цитокин IL-2 по п. 71, где протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29.

74. Маскированный цитокин IL-2 по п. 72, где протеолитически расщепляемый линкер содержит SD1-CP-SD2, где SD1 представляет собой первый спейсерный домен, CP представляет собой расщепляемый пептид, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и где CP характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 118, и SD2 характеризуется аминокислотной последовательностью, представленной под SEQ ID NO: 29.

75. Маскированный цитокин IL-2 по п. 73 или п. 74, где длина SD2 составляет 3-6 аминокислот.

76. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-70, где протеолитически

расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 115.

77. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-70, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 116.

78. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-70, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 112.

79. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-70, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 113.

80. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 57-70, где протеолитически расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 114.

81. Продукт расщепления, способный связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, получаемые посредством протеолитического расщепления расщепляемого пептида в маскированном цитокине IL-2 по любому из пп. 1-80.

82. Продукт расщепления маскированного цитокина IL-2, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит полипептид, характеризующийся формулой 3:

**PCP-SD-C**

(3),

где PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида; SD представляет собой спейсерный домен, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент.

83. Продукт расщепления по п. 81 или п. 82, где цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент модифицированы по сравнению с последовательностью зрелого полипептида IL-2 под SEQ ID NO: 2.

84. Продукт расщепления по п. 83, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификации R38A, F42A, Y45A и E62A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

85. Продукт расщепления по п. 83 или п. 84, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификацию C125A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

86. Продукт расщепления по любому из пп. 83-85, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат R38A, F42A, Y45A, E62A и C125A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

87. Продукт расщепления по любому из пп. 83-86, где цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID

NO: 3.

88. Продукт расщепления по любому из пп. 82-87, где спейсерный домен характеризуется высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

89. Продукт расщепления по любому из пп. 82-88, где спейсерный домен содержит только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

90. Продукт расщепления по любому из пп. 82-89, где спейсерный домен содержит аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 29, 30 и 31.

91. Продукт расщепления по любому из пп. 82-90, где часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 и 28.

92. Продукт расщепления по любому из пп. 82-90, где часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 118.

93. Продукт расщепления по любому из пп. 82-90, где часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 119.

94. Продукт расщепления по п. 82, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

95. Продукт расщепления по п. 82, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137.

96. Продукт расщепления маскированного цитокина IL-2, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления предусматривает гетеродимер белка, содержащий:

первую полипептидную цепь, содержащую полипептид, характеризующийся формулой 4:

**HL1-SD-PCP**

(4),

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; SD представляет собой спейсерный домен, и PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида, и

вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, характеризующийся формулой 5:

**HL2-L2-C**

(5),

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; L2 представляет собой линкер, и C представляет собой цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент, и

где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни.

97. Продукт расщепления по п. 96, где цитокин IL-2 или его функциональный

фрагмент модифицированы по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

98. Продукт расщепления по п. 97, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификации R38A, F42A, Y45A и E62A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

99. Продукт расщепления по п. 97 или п. 98, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат модификацию C125A по сравнению с последовательностью зрелого IL-2 под SEQ ID NO: 2.

100. Продукт расщепления по любому из пп. 97-99, где модифицированный цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат R38A, F42A, Y45A, E62A и C125A.

101. Продукт расщепления по любому из пп. 97-100, где цитокин IL-2 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

102. Продукт расщепления по любому из пп. 96-101, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен или его фрагмент, и второй Fc-домен содержит Fc-домен или его фрагмент.

103. Продукт расщепления по п. 102, где первый Fc-домен содержит CH3-домен или его фрагмент, и второй Fc-домен содержит CH3-домен или его фрагмент.

104. Продукт расщепления по п. 102 или п. 103, где каждый из первого и/или второго Fc-доменов предусматривает наличие одной или более модификаций, которые способствуют нековалентной ассоциации первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни.

105. Продукт расщепления по любому из пп. 96-104, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент.

106. Продукт расщепления по п. 105, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотную замену N297A, пронумерованную в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

107. Продукт расщепления по п. 105 или п. 106, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент, и каждый содержит аминокислотные замены N297A и I253A, пронумерованные в соответствии с системой нумерации EU по Kabat.

108. Продукт расщепления по п. 105, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

109. Продукт расщепления по п. 105, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13.

110. Продукт расщепления по любому из пп. 96-109, где второй линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23.

111. Продукт расщепления по любому из пп. 96-110, где спейсерный домен характеризуется высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

112. Продукт расщепления по любому из пп. 96-111, где спейсерный домен содержит только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

113. Продукт расщепления по любому из пп. 96-112, где спейсерный домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36 и 37.

114. Продукт расщепления по любому из пп. 96-113, где часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 и 28.

115. Продукт расщепления по любому из пп. 96-113, где часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 118.

116. Продукт расщепления по любому из пп. 96-113, где часть протеолитически расщепляемого пептида представляет собой часть аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 119.

117. Продукт расщепления по п. 96, содержащий первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 59-B, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 59-A.

118. Продукт расщепления по п. 96, содержащий первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 139, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 138.

119. Продукт расщепления по п. 96, содержащий первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 141, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 140.

120. Продукт расщепления по п. 96, содержащий первую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 143, и вторую полипептидную цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 142.

121. Нуклеиновая кислота, кодирующая маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-80 или кодирующая одну из полипептидных цепей маскированного цитокина IL-2 по любому из пп. 1-80.

122. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 121.

123. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту, кодирующую маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-80.

124. Композиция, содержащая маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-80.
125. Фармацевтическая композиция, содержащая маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-80 и фармацевтически приемлемый носитель.
126. Набор, содержащий маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-80, или композицию по п. 124, или фармацевтическую композицию по п. 125.
127. Способ получения маскированного цитокина IL-2 по любому из пп. 1-80, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 123 в условиях, обеспечивающих получение маскированного цитокина IL-2.
128. Нуклеиновая кислота, кодирующая продукт расщепления по любому из пп. 81-120.
129. Композиция, содержащая продукт расщепления по любому из пп. 81-120.
130. Фармацевтическая композиция, содержащая продукт расщепления по любому из пп. 81-120 и фармацевтически приемлемый носитель.
131. Фармацевтическая композиция по п. 130, где фармацевтическая композиция представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.
132. Фармацевтическая композиция по п. 130, где фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.
133. Фармацевтическая композиция по п. 130, где фармацевтическая композиция составлена для инъекции и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.
134. Фармацевтическая композиция по п. 130, где фармацевтическая композиция представляет собой жидкость и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.
135. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-80 для применения в медицине.
136. Продукт расщепления по любому из пп. 81-120 для применения в медицине.
137. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-2 по любому из пп. 1-80.
138. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества композиции по п. 124 или п. 129.
139. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из п. 125 и пп. 130-134.
140. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-2 по любому из пп. 1-80, в результате чего маскированный цитокин протеолитически расщепляется *in vivo* с получением продукта расщепления по любому из пп. 81-120.
141. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ

включает стадию получения продукта расщепления *in vivo*, который способен связываться с его когнатным рецептором, где продукт расщепления является таким, как определено в любом из пп. 81-120.

142. Способ по любому из пп. 137-141, где рак представляет собой солидную опухоль.

143. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-80 для применения в лечении или предупреждении рака.

144. Маскированный цитокин IL-2 по любому из пп. 1-80 для применения в способе лечения или предупреждения рака, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-2, где маскированный цитокин протеолитически расщепляется *in vivo* с получением продукта расщепления по одному из пп. 81-120.

145. Маскированный цитокин IL-2 для применения по п. 143 или п. 144, где рак представляет собой солидную опухоль.

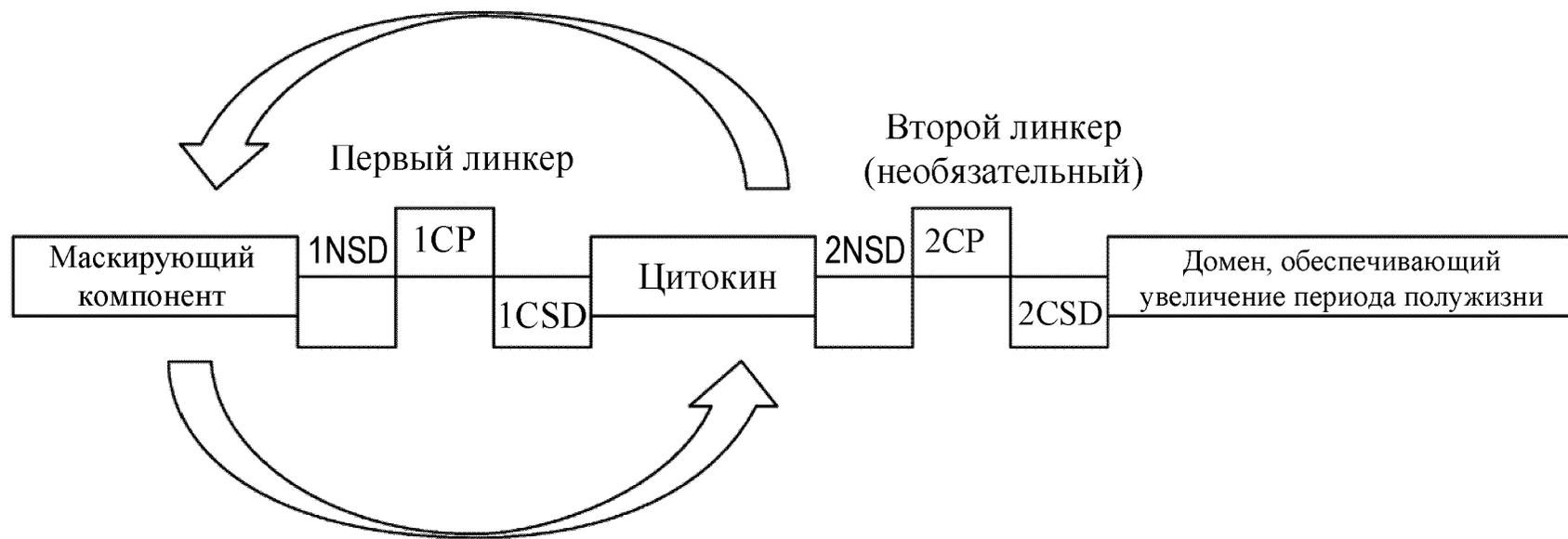
146. Продукт расщепления по любому из пп. 81-120 для применения в лечении или предупреждении рака.

147. Продукт расщепления по любому из пп. 81-120 для применения в лечении или предупреждении рака, при этом способ включает стадию введения пациенту маскированного цитокина по любому из пп. 1-80 с обеспечением таким образом получения продукта расщепления посредством протеолитического расщепления маскированного цитокина *in vivo*.

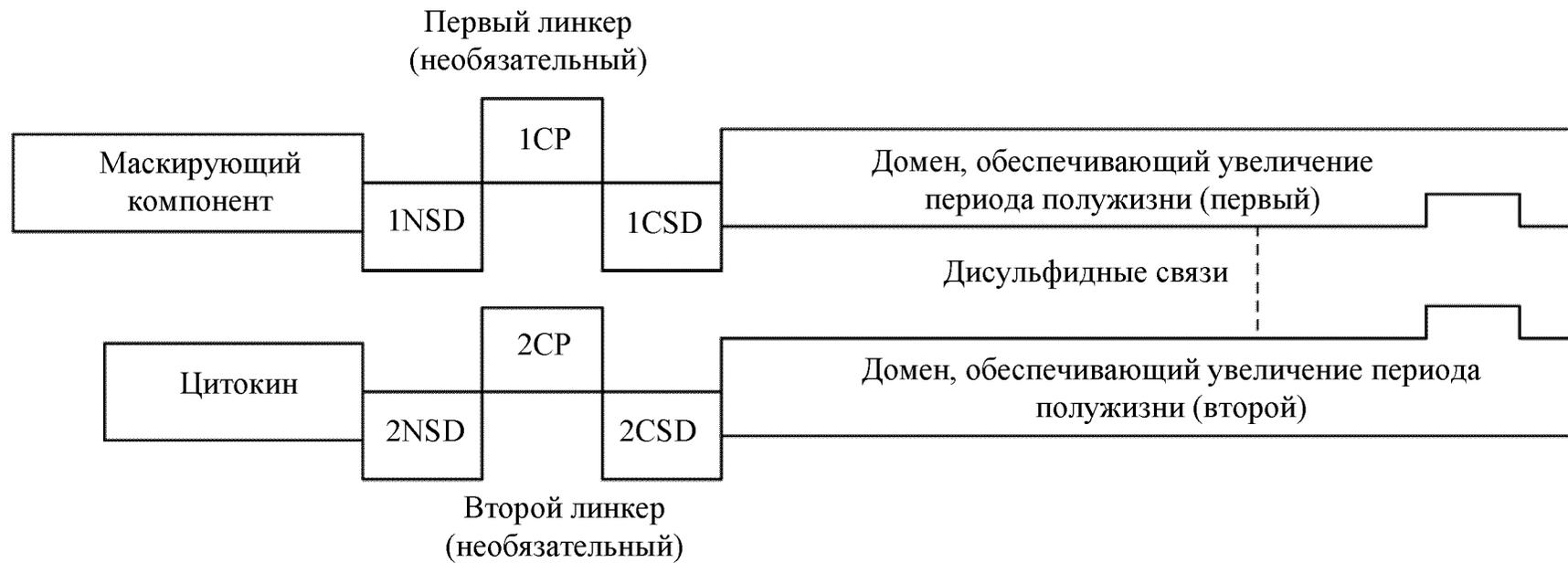
148. Продукт расщепления по любому из пп. 81-120 для применения в способе лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает стадию получения продукта расщепления посредством протеолитического расщепления *in vivo* из маскированного цитокина по любому из пп. 1-80, который был введен субъекту.

149. Продукт расщепления для применения по любому из пп. 143-148, где рак представляет собой солидную опухоль.

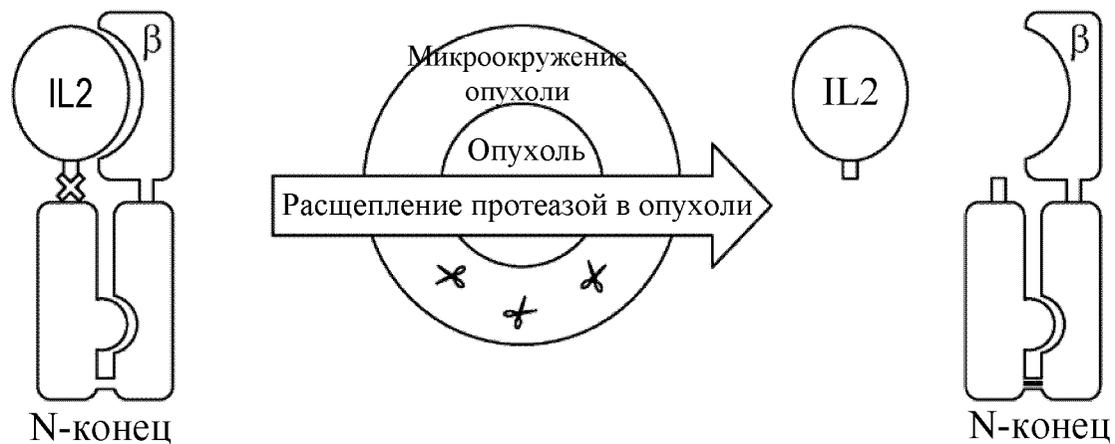
По доверенности



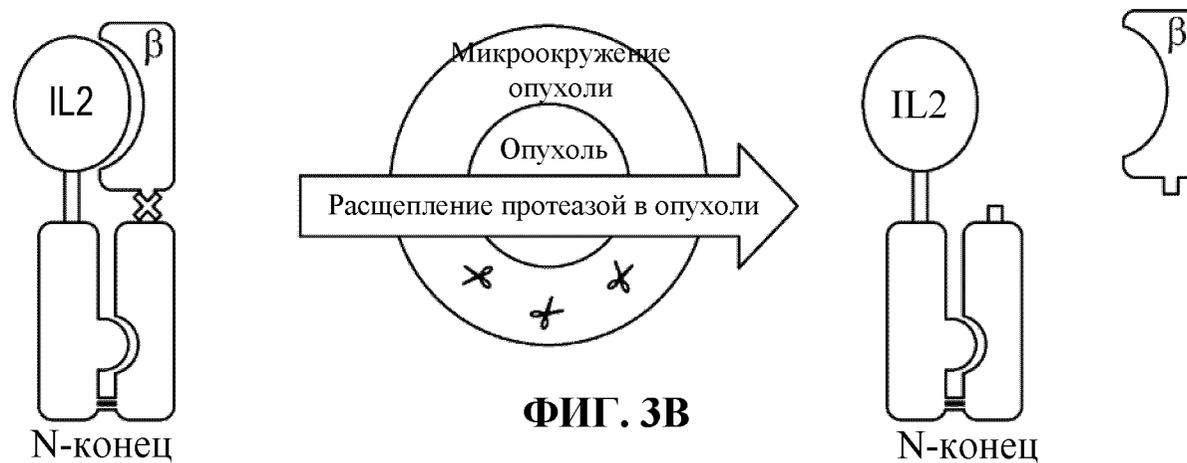
**ФИГ. 1**



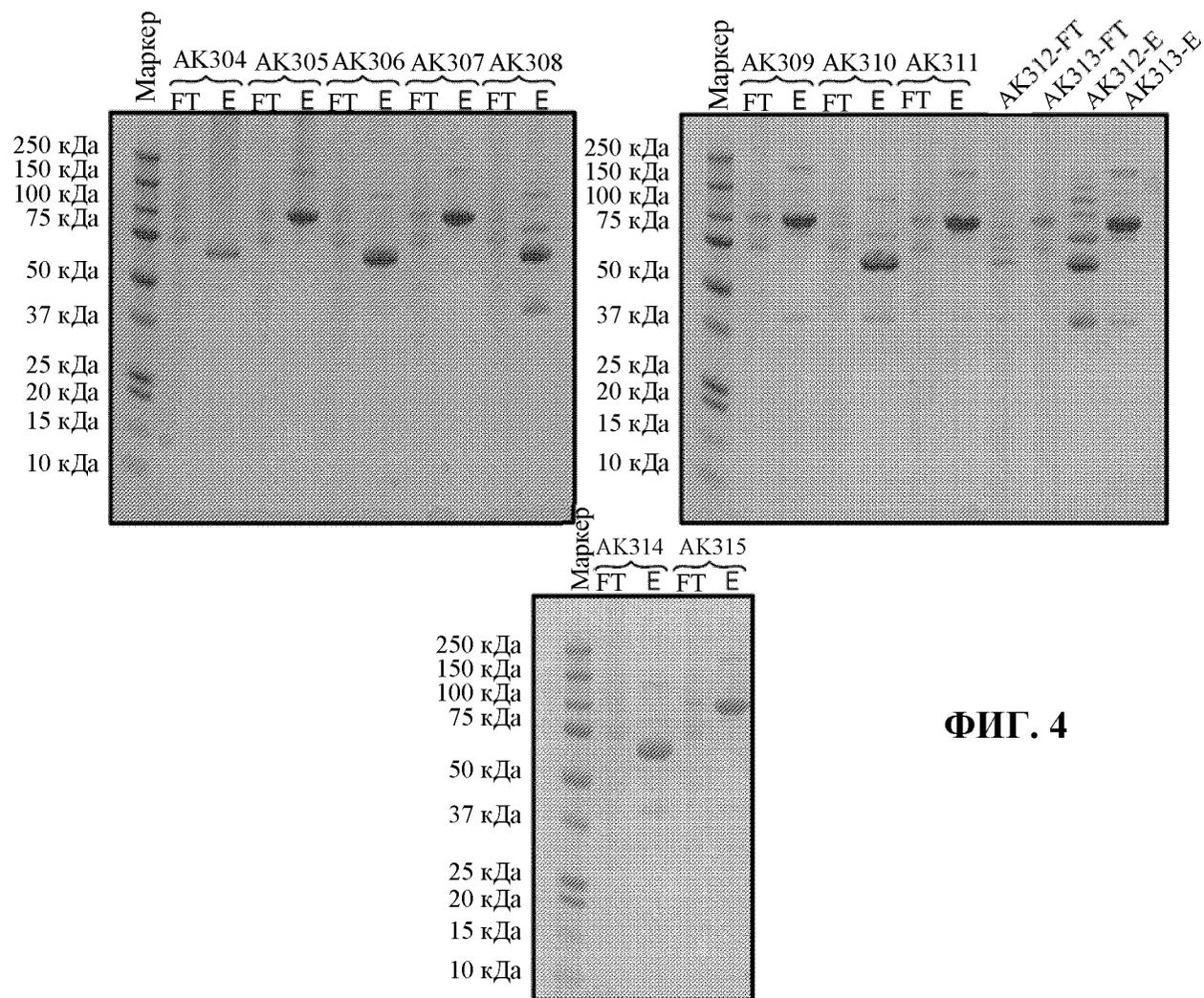
**ФИГ. 2**



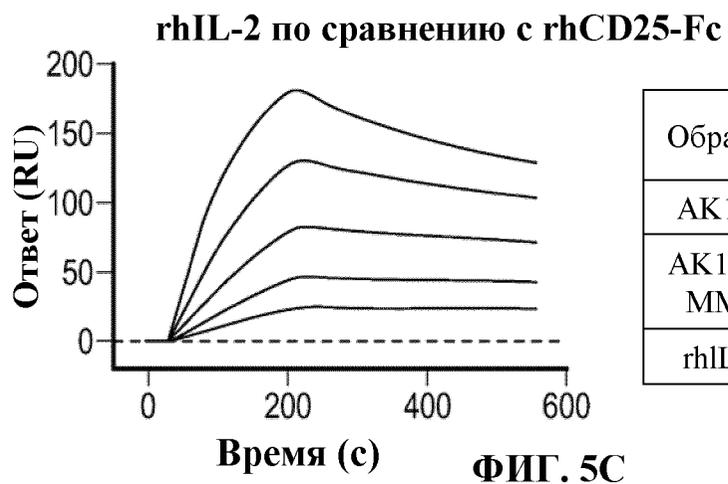
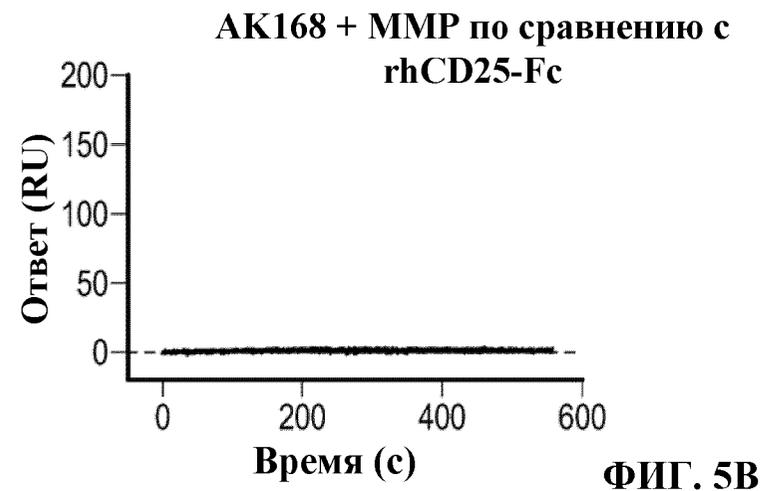
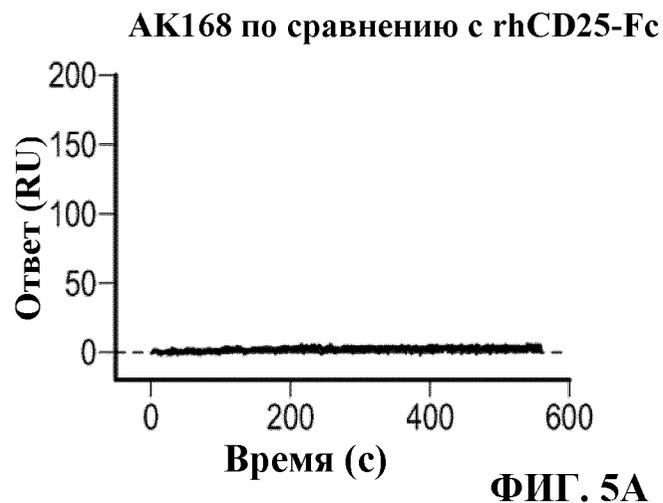
**ФИГ. 3А**



**ФИГ. 3В**

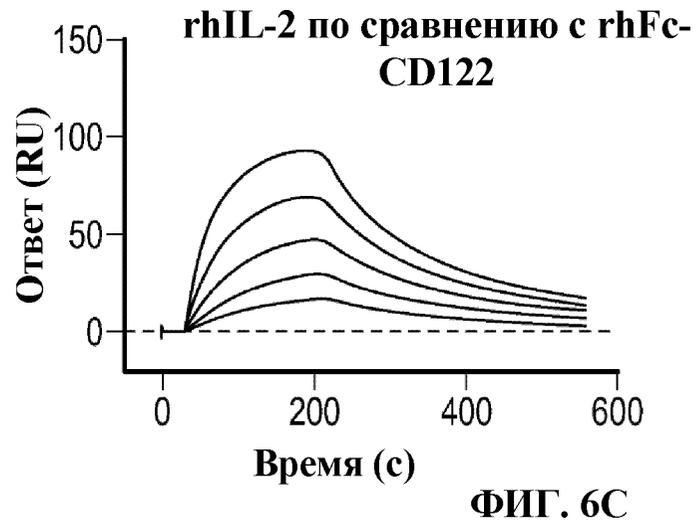
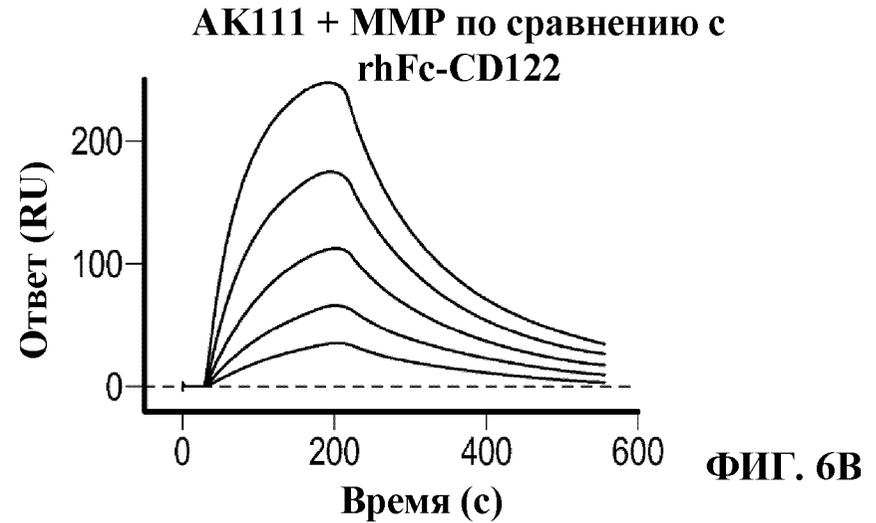
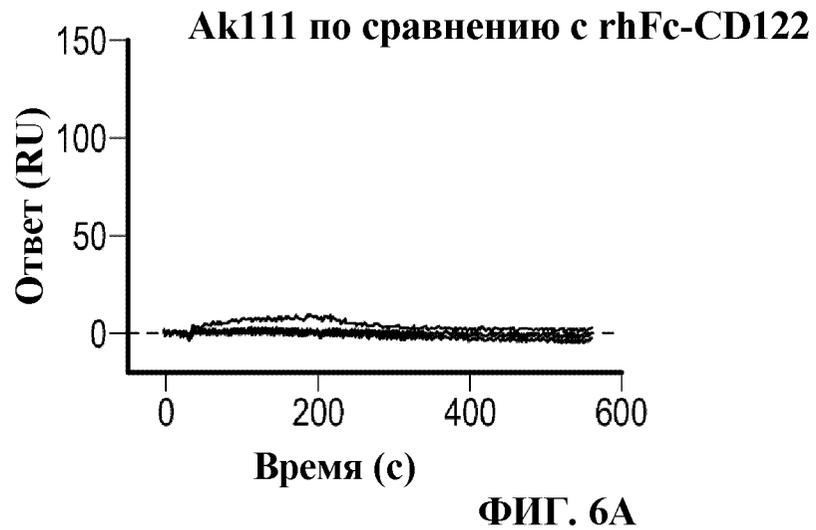


ФИГ. 4



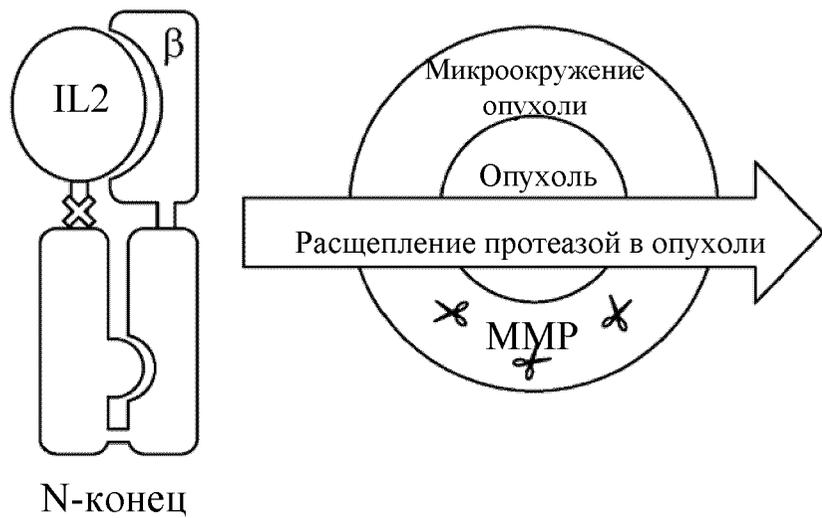
Образец	$k_a$ ( $1/(M \cdot c)$ )	$k_d$ (1/с)	KD	Chi2	U-значение: kd (%)
AK168	ND	ND	ND	ND	ND
AK168+ MMP	ND	ND	ND	ND	ND
rhIL-2	$8,30e+5$	$7,29e-4$	0,878 нМ	7,01	3,1

**Фиг. 5D**

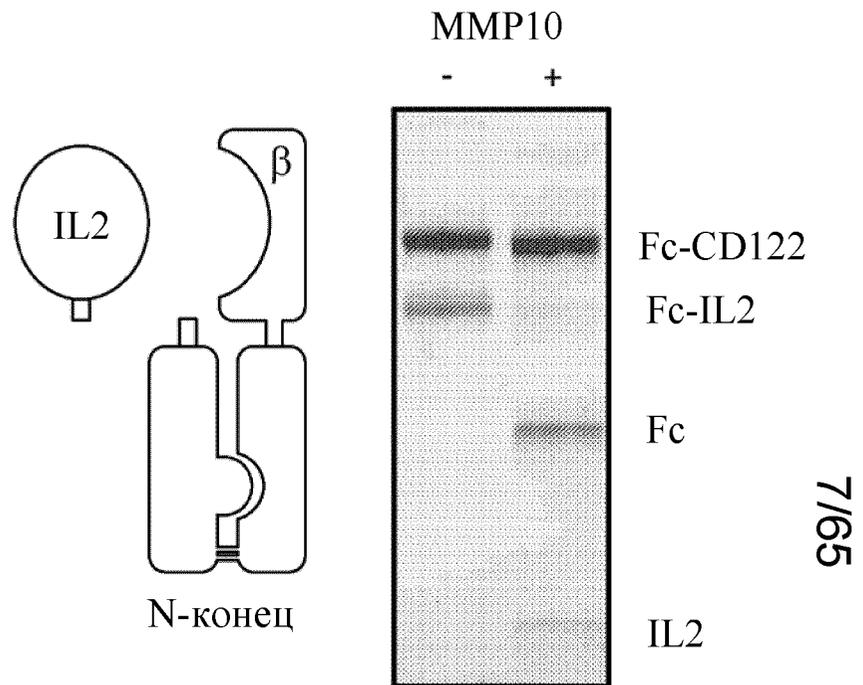


Образец	$k_a$ ( $1/(M \cdot c)$ )	$k_d$ (1/c)	KD	Chi2	U-значение: kd (%)
AK111	ND	ND	ND	ND	ND
AK111+ MMP	$2,64e+4$	$6,21e-3$	235 нМ	9,82	0,6
rhIL-2	$4,17e+4$	$5,17e-3$	124 нМ	2,09	0,8

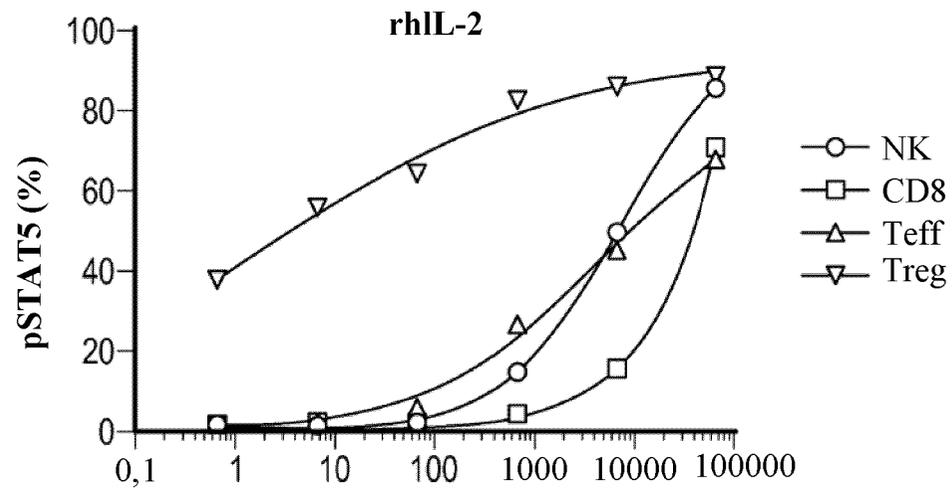
Фиг. 6D



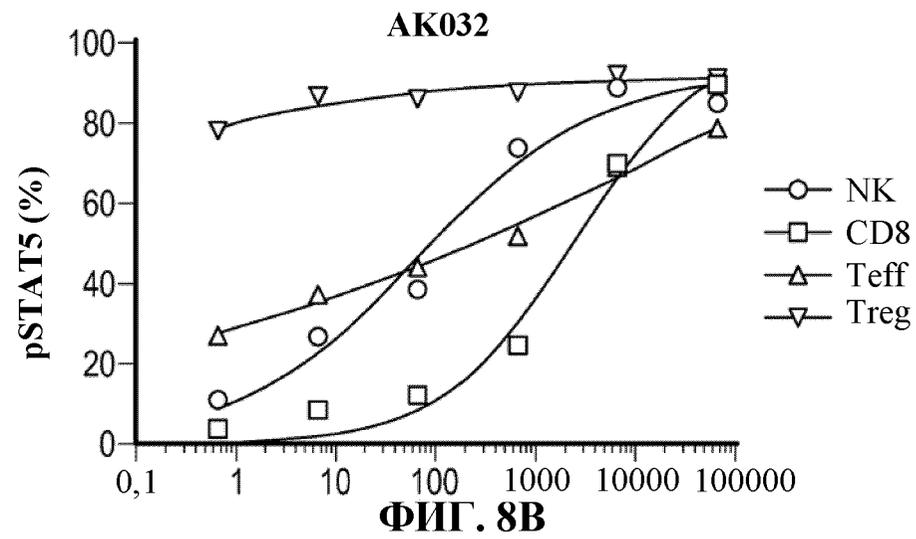
**ФИГ. 7А**



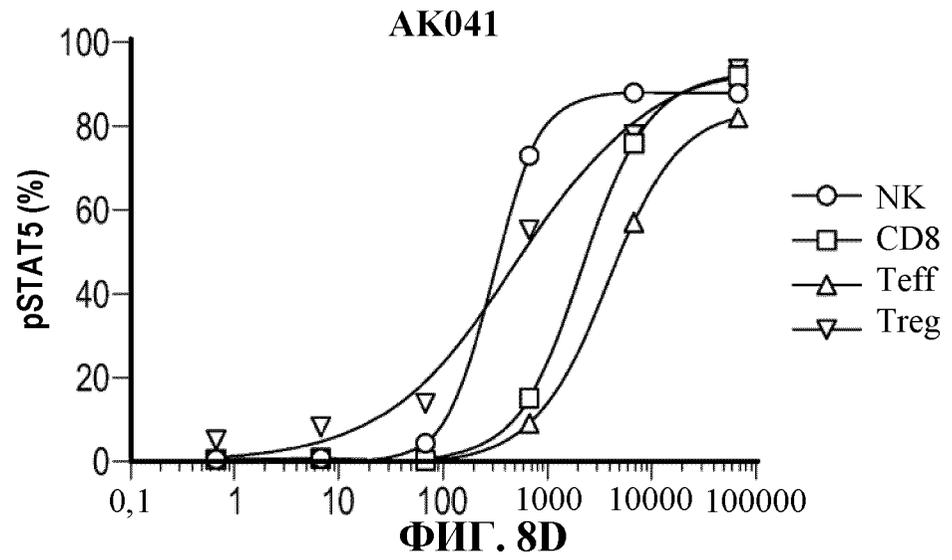
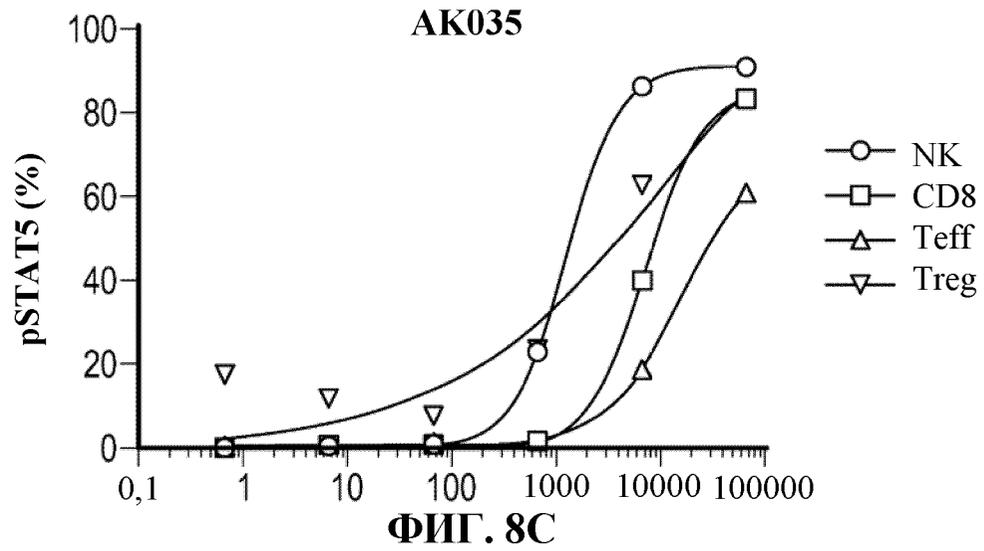
**ФИГ. 7В**

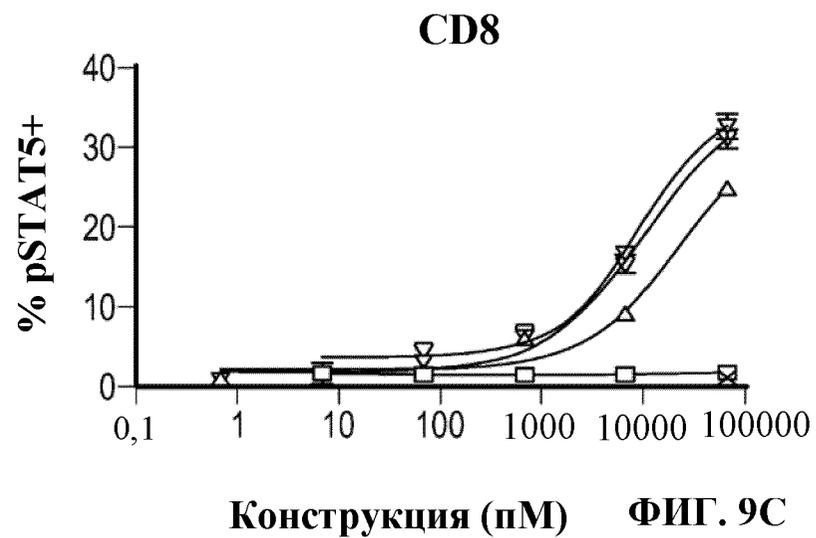
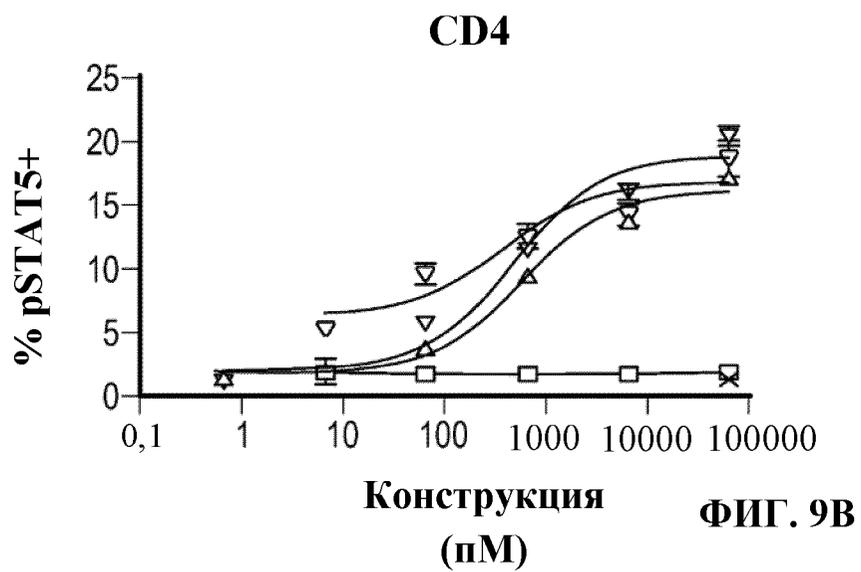
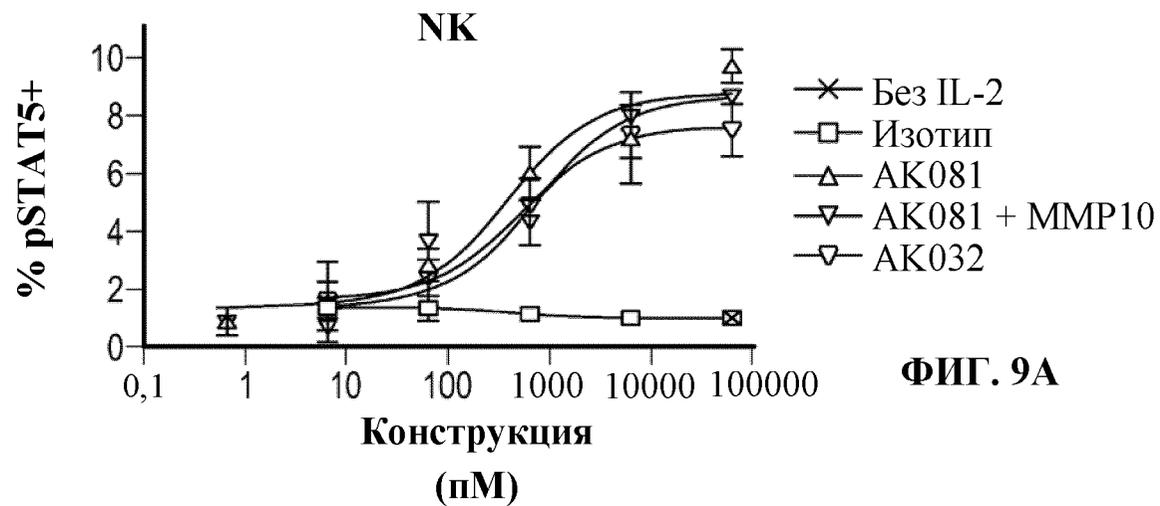


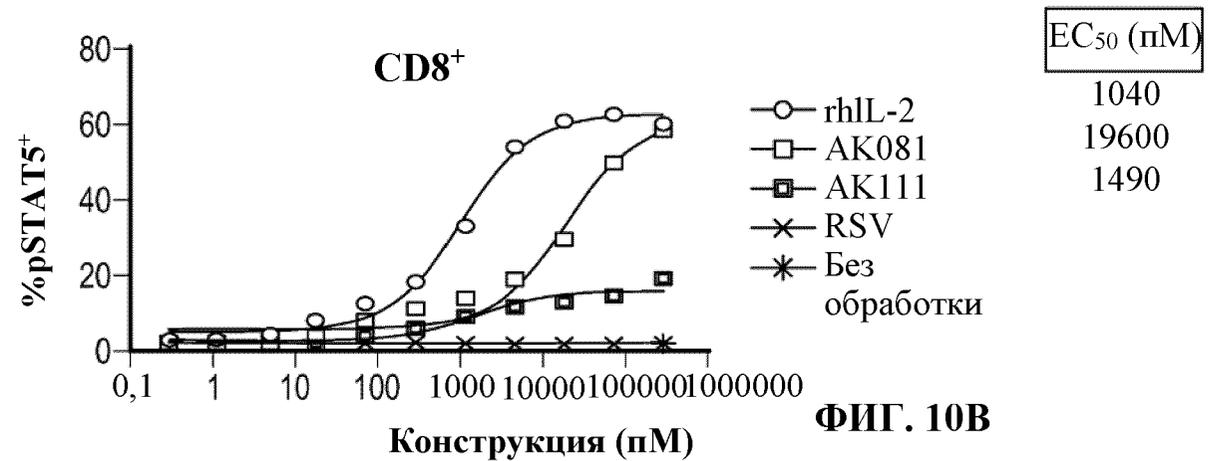
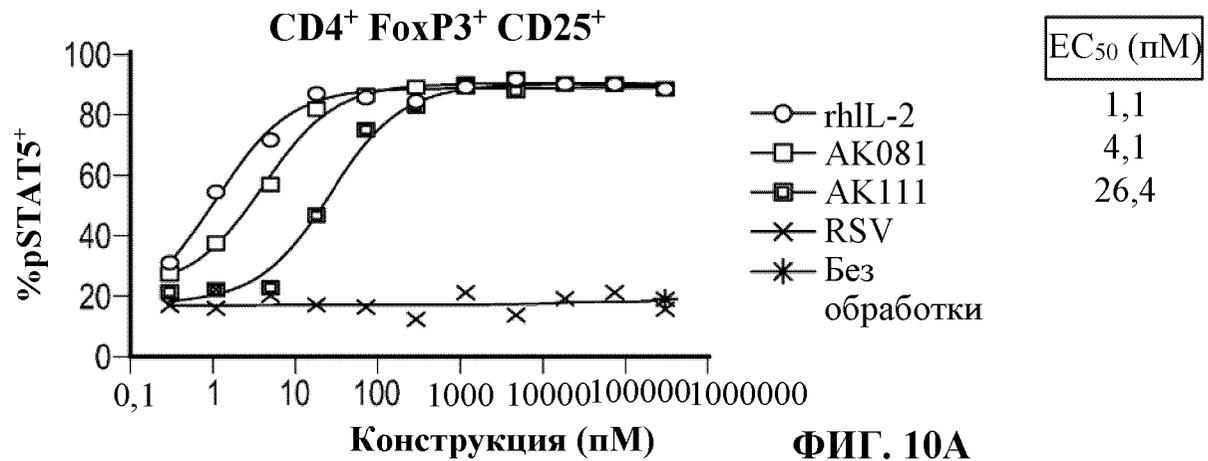
**ФИГ. 8А**

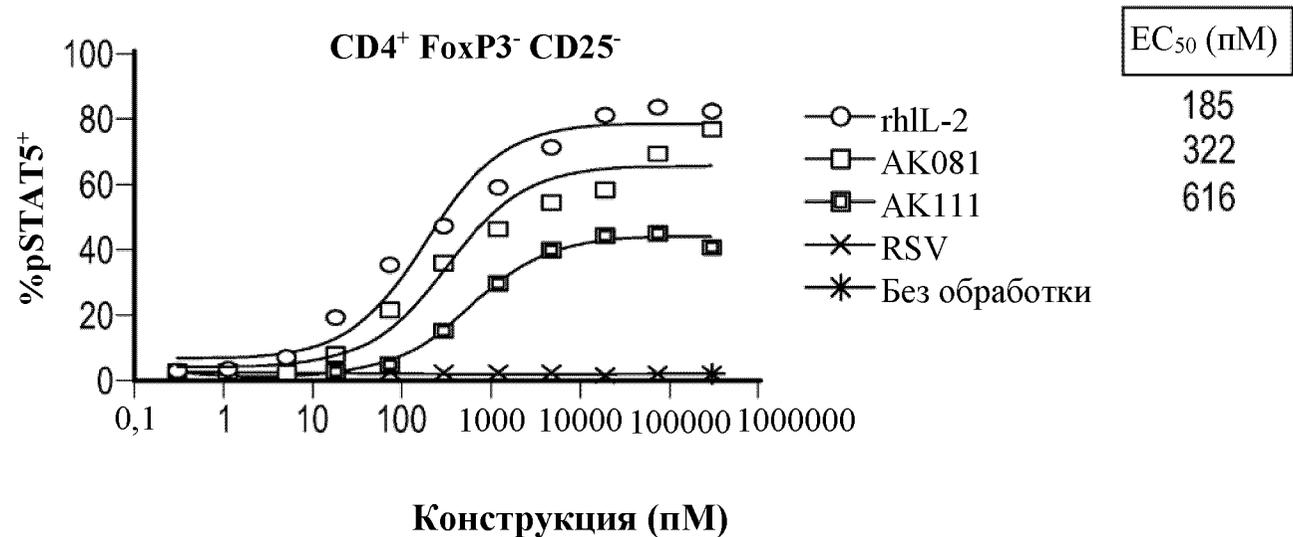


**ФИГ. 8В**







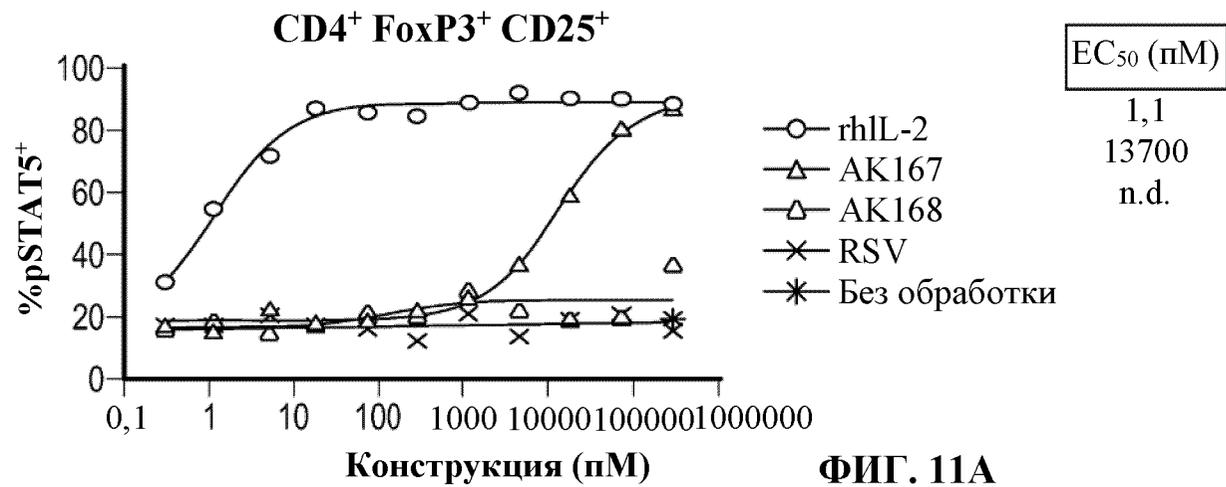


Конструкция (пМ)  
ФИГ. 10С

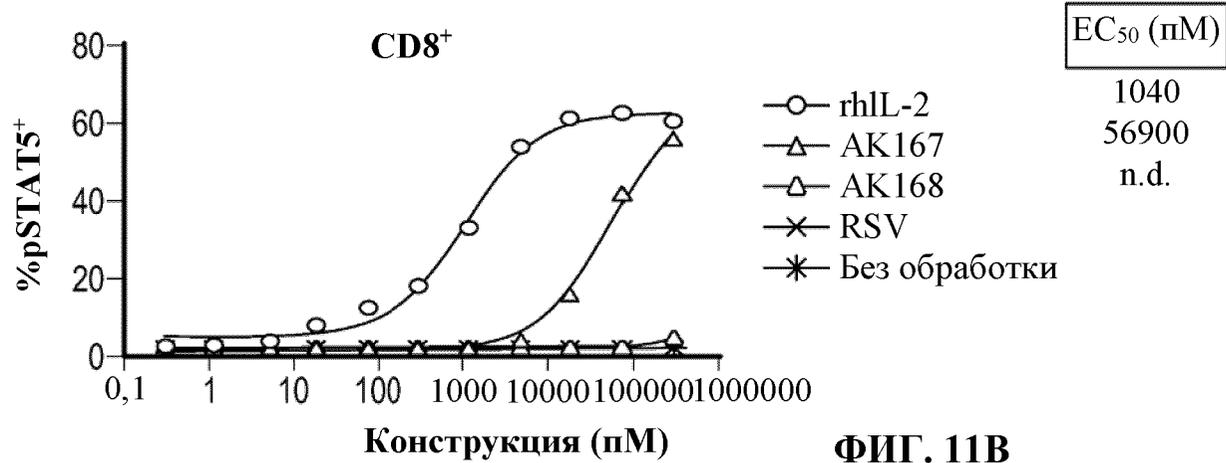
Конструкция	FoxP3 <sup>+</sup> T <sub>reg</sub>		CD4 <sup>+</sup> T <sub>help</sub>		CD8 <sup>+</sup> T <sub>cyto</sub>	
	EC <sub>50</sub> (пМ)	Кратность изменения	EC <sub>50</sub> (пМ)	Кратность изменения	EC <sub>50</sub> (пМ)	Кратность изменения
rhIL-2	1,1		1040		185	
AK081	4,1	3,7	19600	18,8	322	1,7
AK111	26,4	24,0	1490*	1,4*	616	3,3

\*С помощью Prism удалось найти значение с наилучшим приближением, но не удалось рассчитать полный доверительный интервал. Это значение с наилучшим приближением следует интерпретировать с осторожностью.

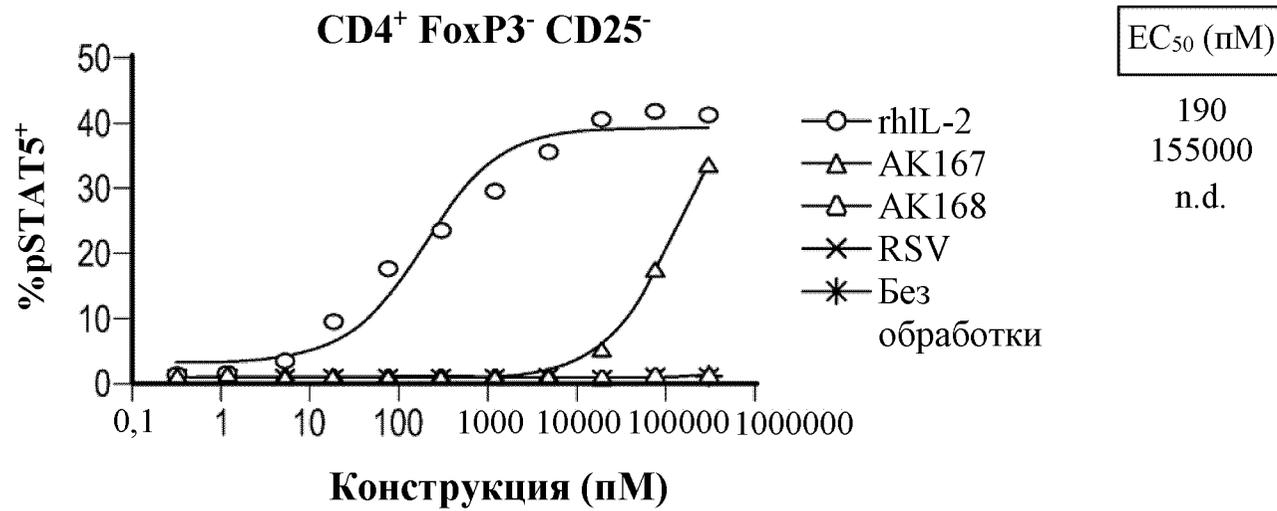
ФИГ. 10D



**ФИГ. 11А**



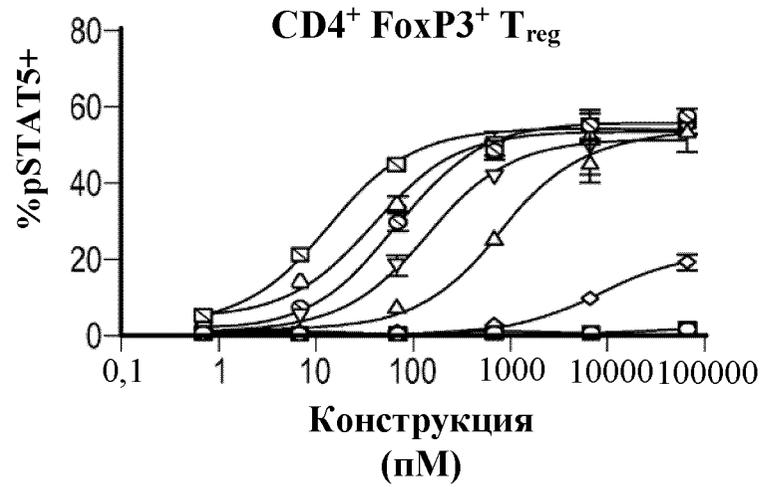
**ФИГ. 11В**



**ФИГ. 11С**

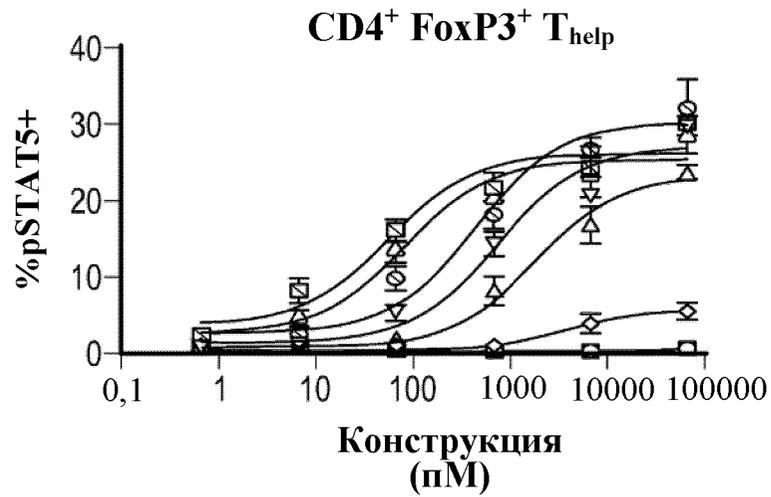
Конструкция	FoxP3 <sup>+</sup> T <sub>reg</sub>		CD4 <sup>+</sup> T <sub>help</sub>		CD8 <sup>+</sup> T <sub>cyto</sub>	
	EC <sub>50</sub> (пМ)	Кратность изменения	EC <sub>50</sub> (пМ)	Кратность изменения	EC <sub>50</sub> (пМ)	Кратность изменения
rhIL-2	1,1		1040		190	
AK167	13700	12455	56900	55	155000	816
AK168	n.d.		n.d.		n.d.	

**ФИГ. 11D**

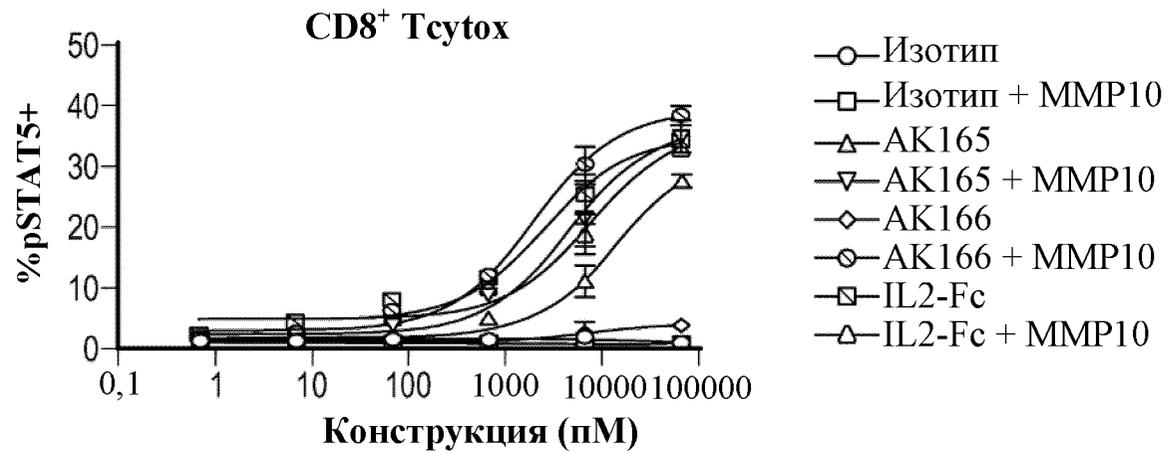


- Изотип
- Изотип + MMP10
- △ АК165
- ▽ АК165 + MMP10
- ◇ АК166
- ⊙ АК166 + MMP10
- ⊠ IL2-Fc
- ⊡ IL2-Fc + MMP10

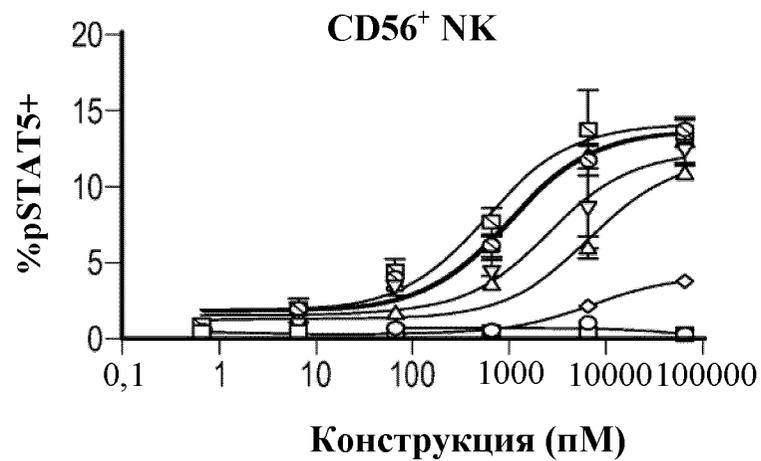
**ФИГ. 12А**



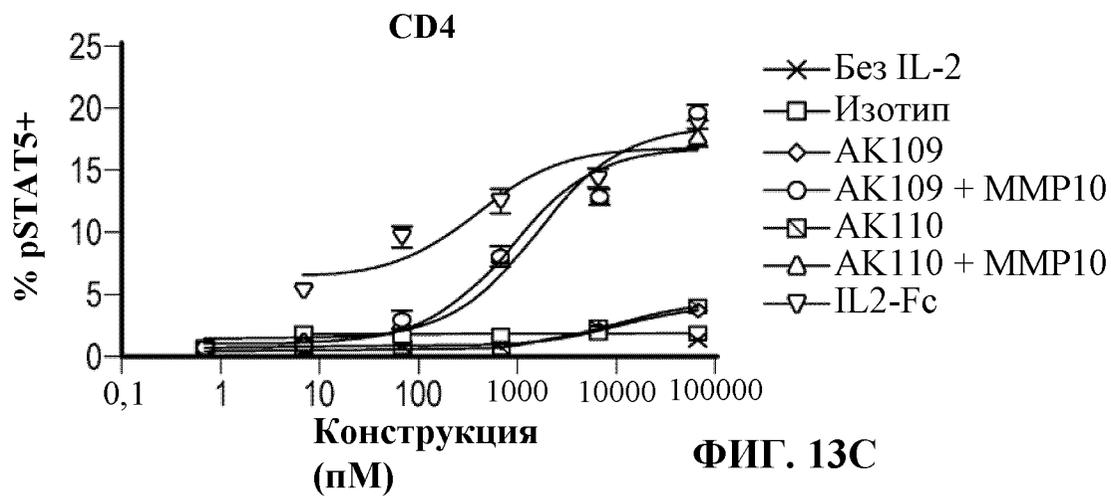
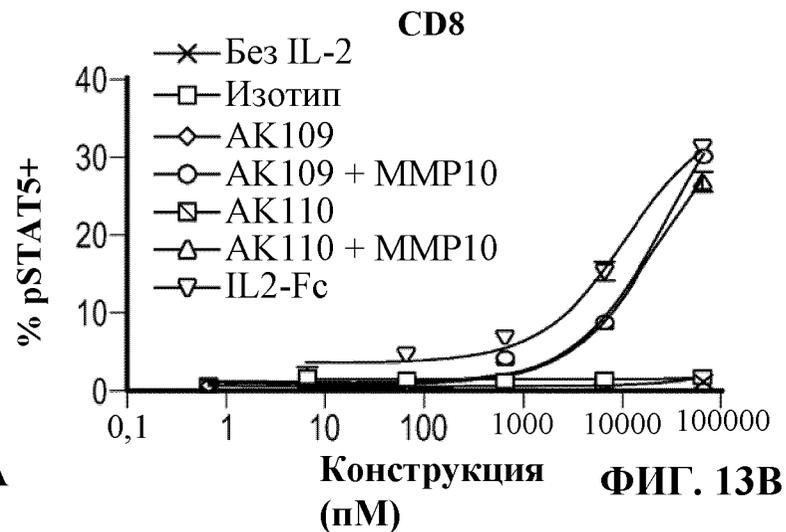
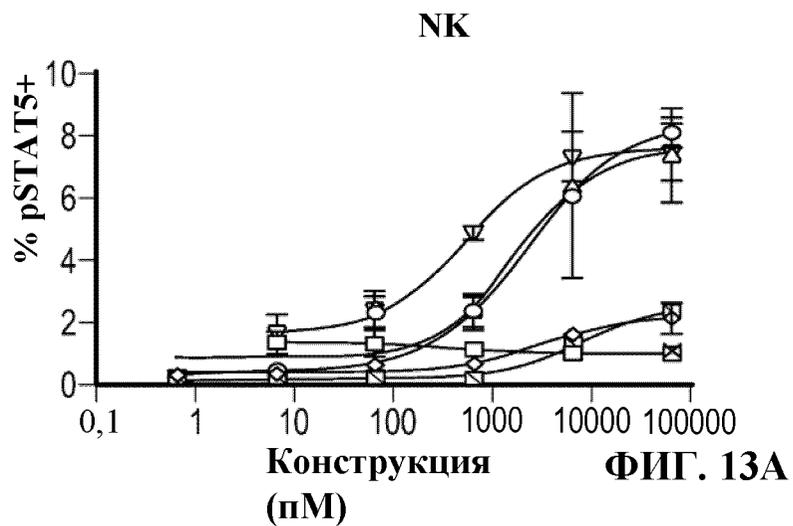
**ФИГ. 12В**

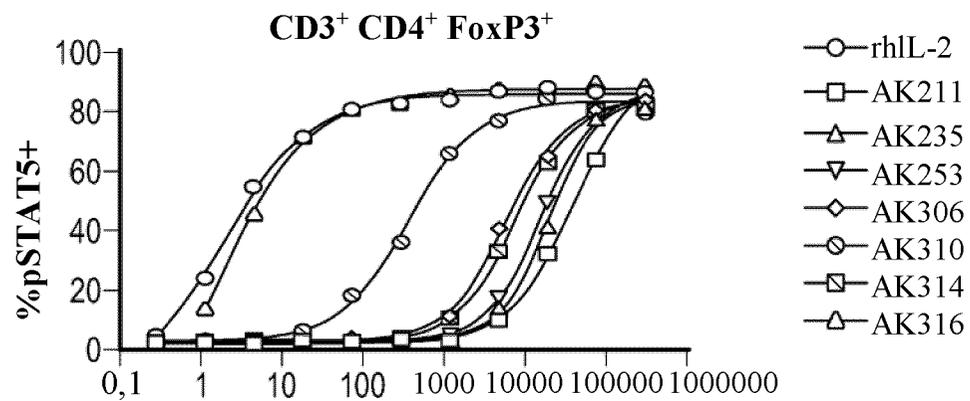


**ФИГ. 12С**



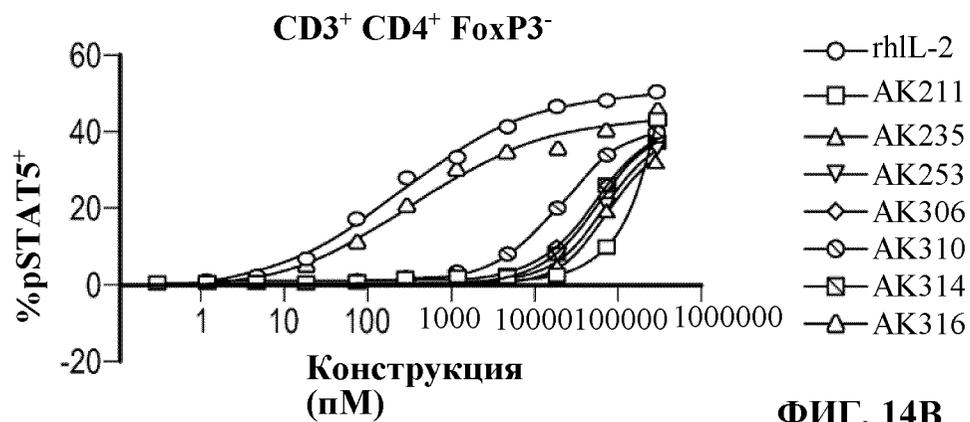
**ФИГ. 12D**





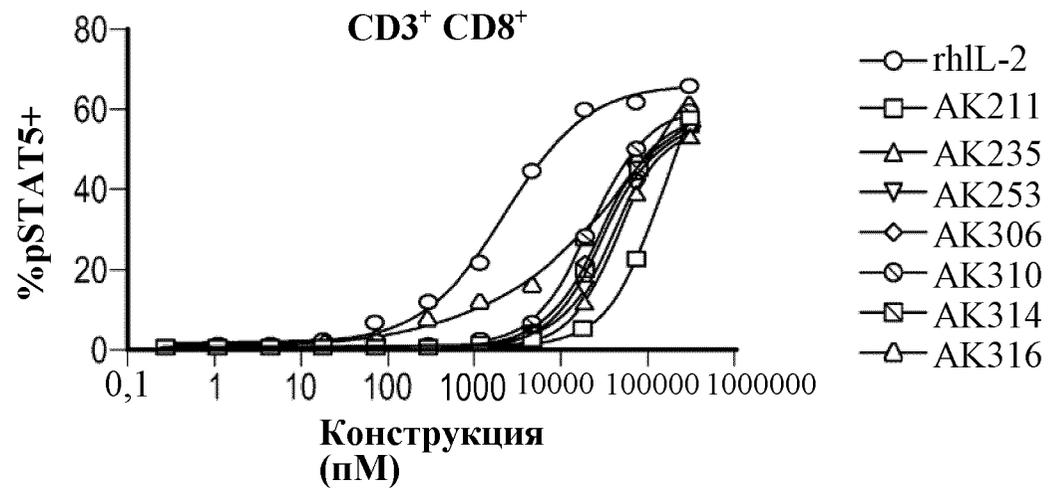
Конструкция  
(пМ)

ФИГ. 14А



Конструкция  
(пМ)

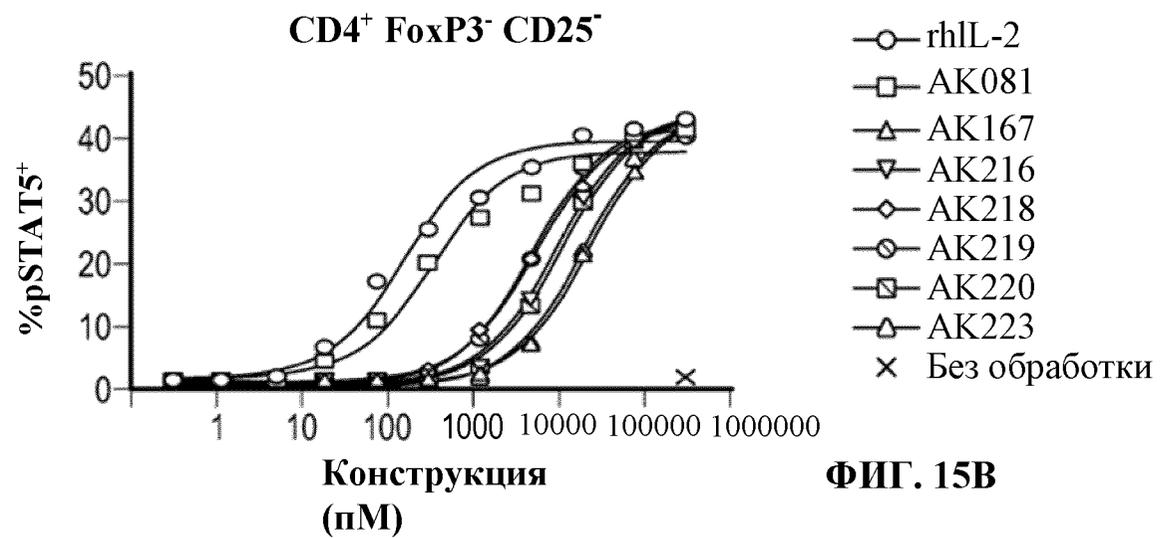
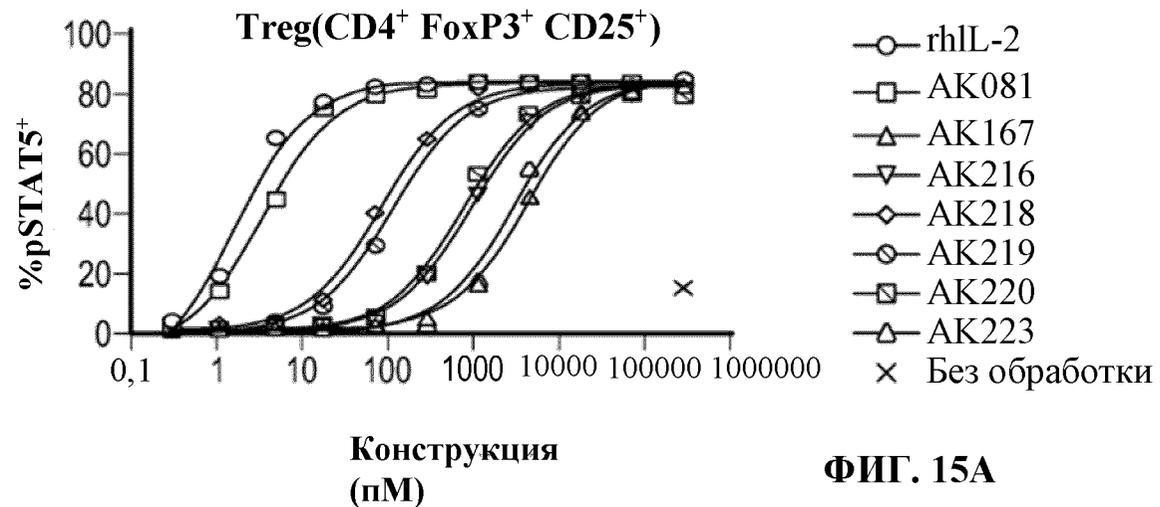
ФИГ. 14В

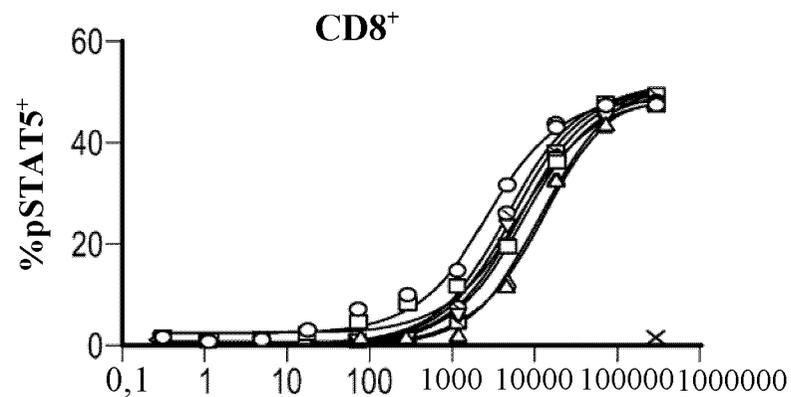


ФИГ. 14С

	<b>CD3+CD4+FоxP3+</b>	<b>CD3+CD4+FоxP3-</b>	<b>CD3+CD8+</b>
Конструкция	EC <sub>50</sub> (пМ)	EC <sub>50</sub> (пМ)	EC <sub>50</sub> (пМ)
rhIL-2	1,94	247	2300
AK211	39500	*	164000
AK253	15400	75100	46400
AK235	19200	69500	44100
AK314	7250	49400	29500
AK306	5680	56300	28800
AK310	373	20800	22300
AK316	1,73	311	167000**

ФИГ. 14D



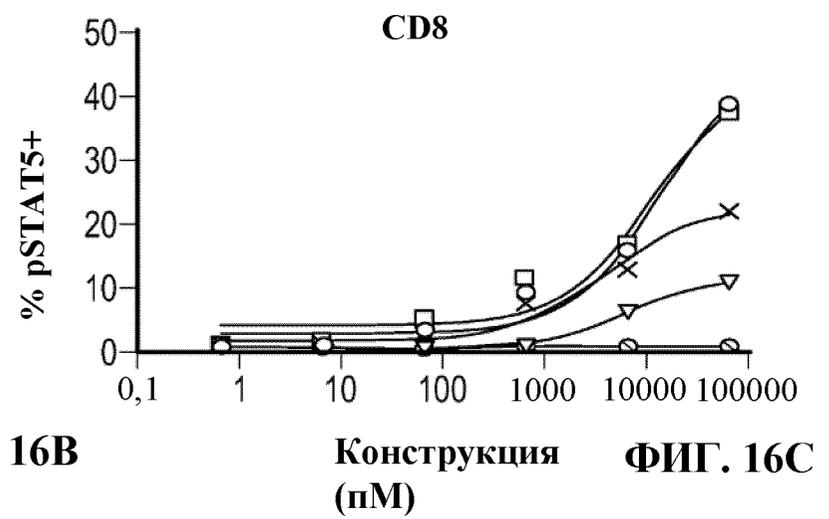
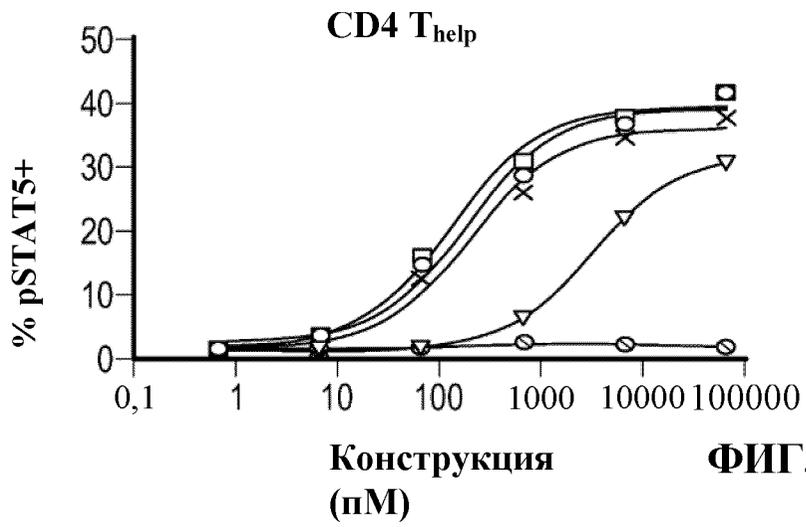
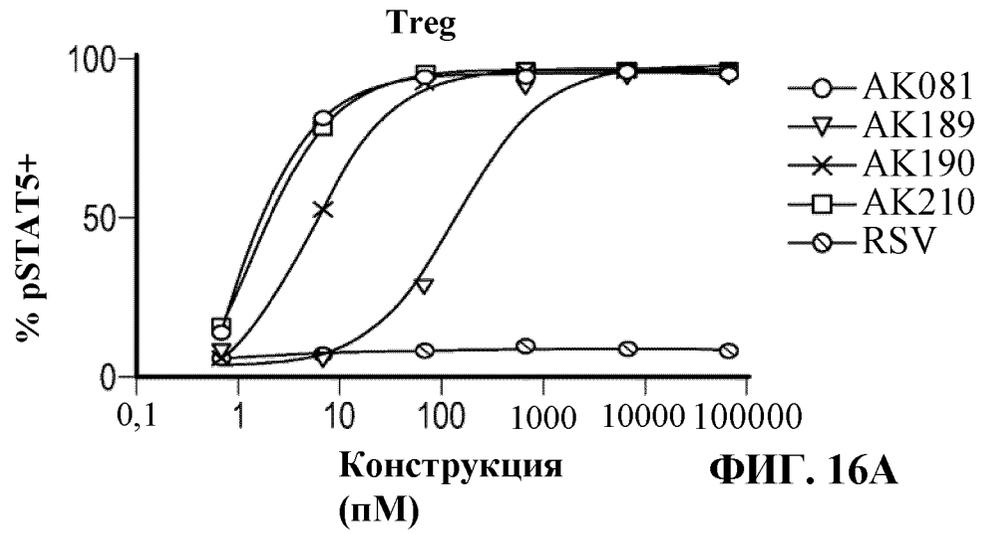


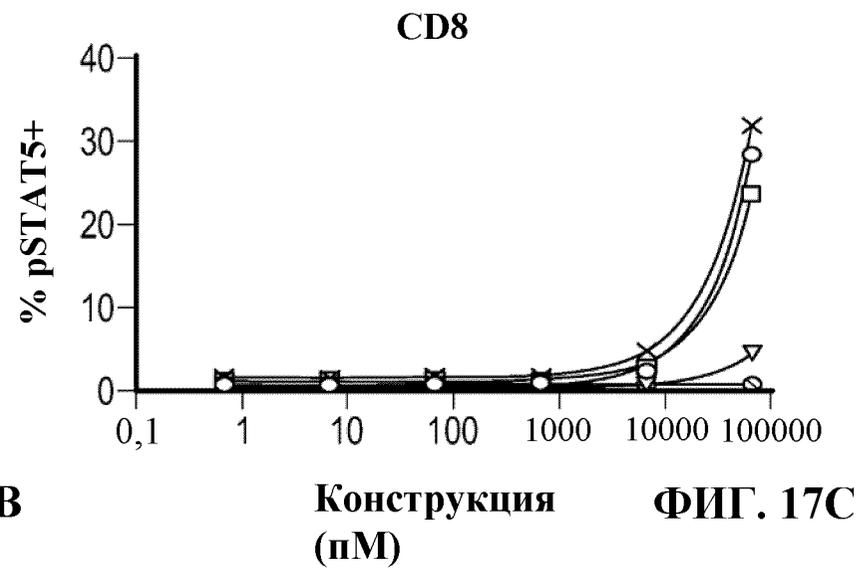
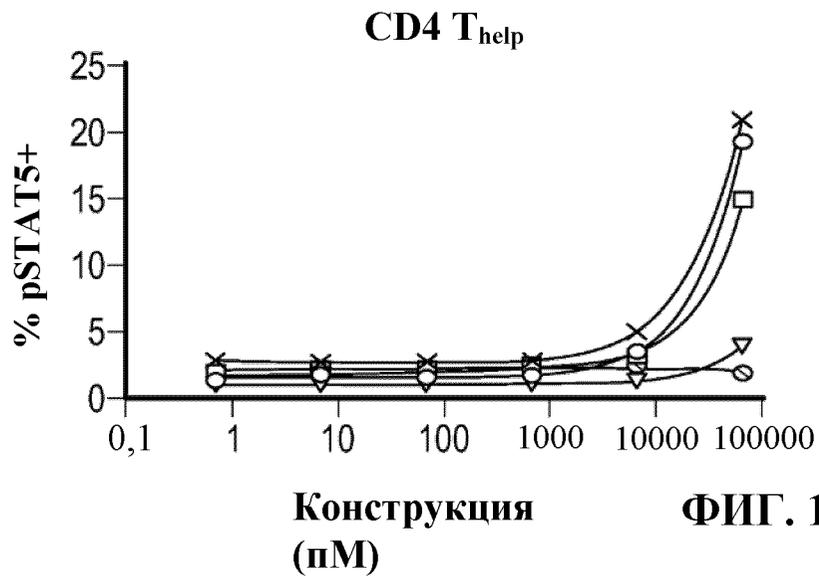
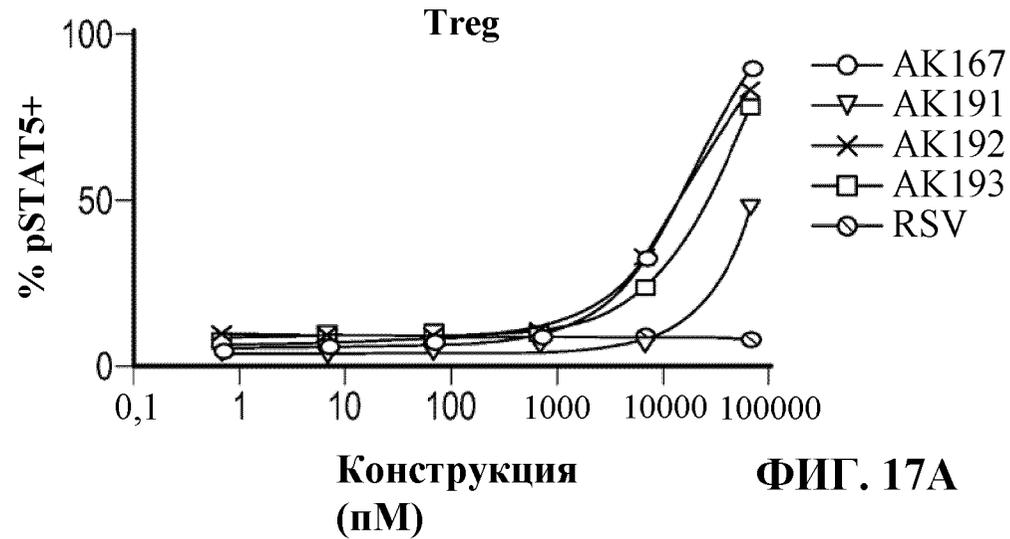
Конструкция  
я (пМ)

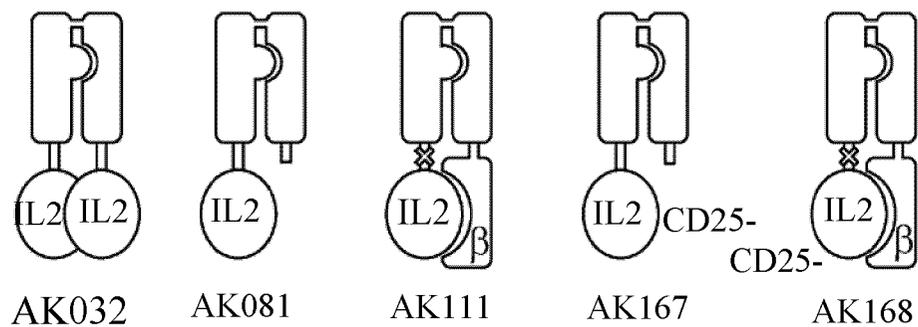
ФИГ. 15С

Конструкция	FoxP3 <sup>+</sup> T <sub>reg</sub>	CD4 <sup>+</sup> T <sub>help</sub>	CD8 <sup>+</sup> T <sub>cyto</sub>
	EC <sub>50</sub> (пМ)	EC <sub>50</sub> (пМ)	EC <sub>50</sub> (пМ)
rhlL-2	1,67	154	2710
AK081	3,59	332	6700
AK167	4390	22900	13200
AK216	1020	9200	5490
AK218	86,7	5270	7550
AK219	117	5030	4570
AK220	782	10900	7650
AK223	3040	20200	12600

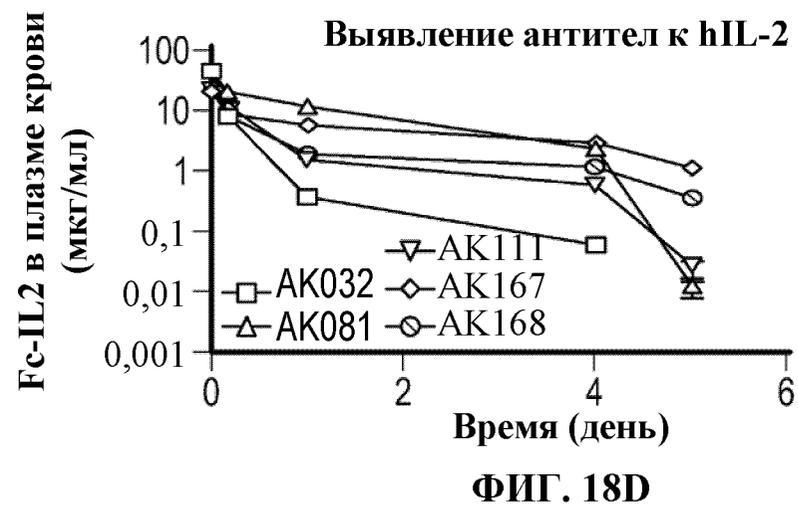
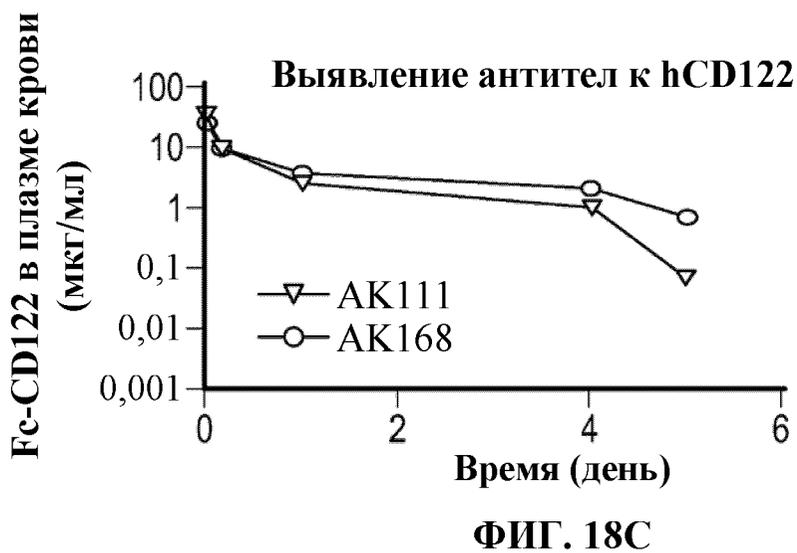
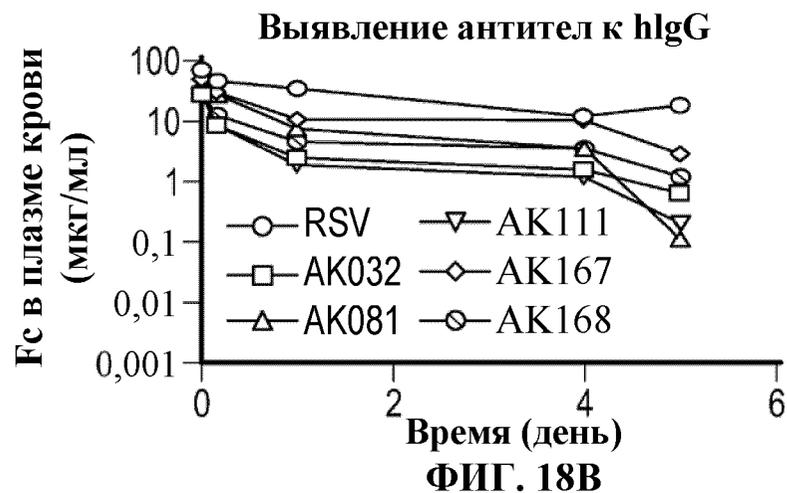
ФИГ. 15D

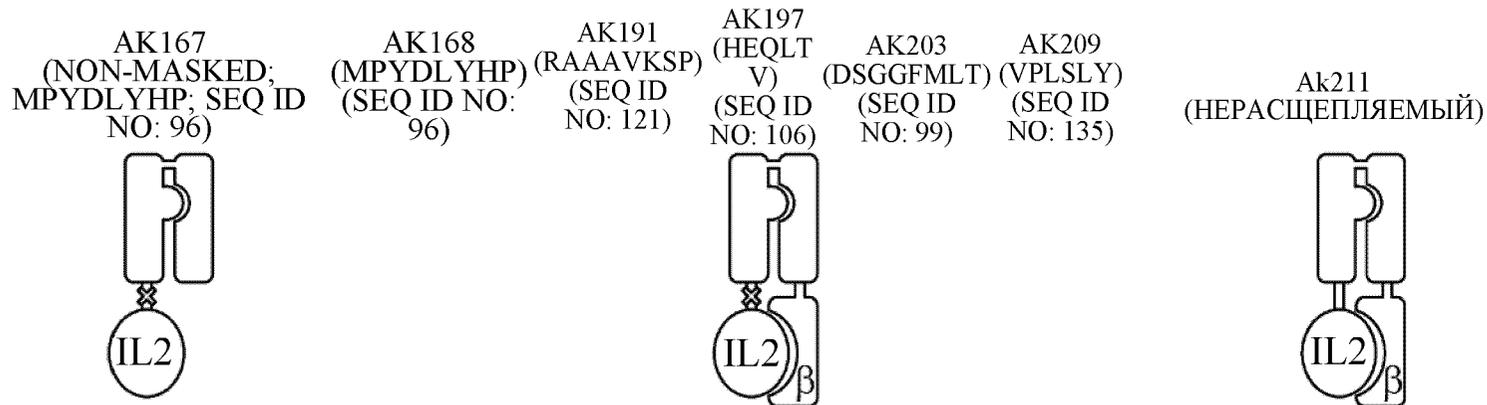




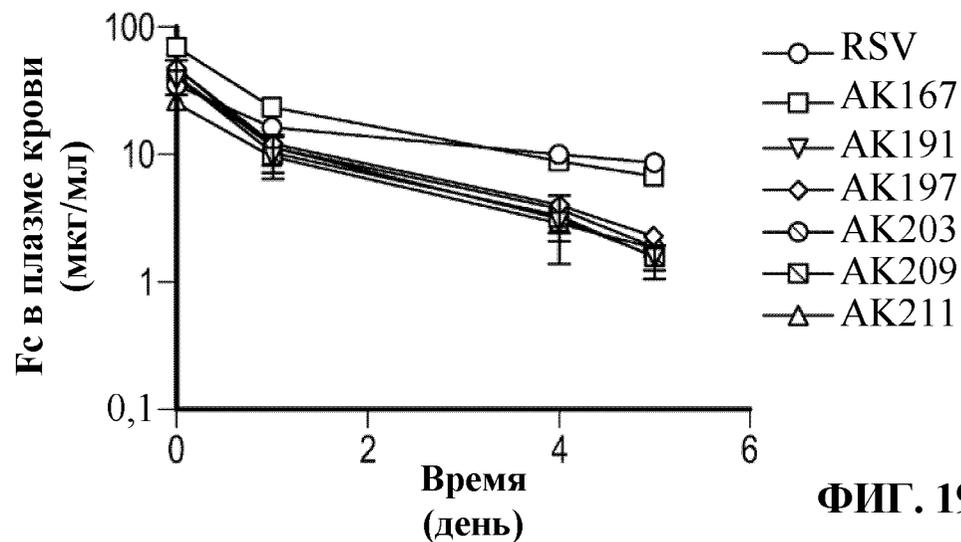


ФИГ. 18А

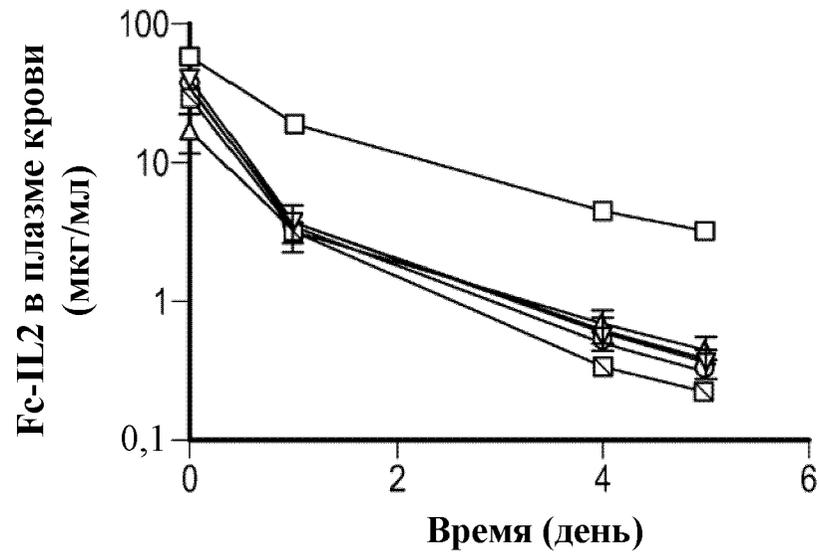




ФИГ. 19А

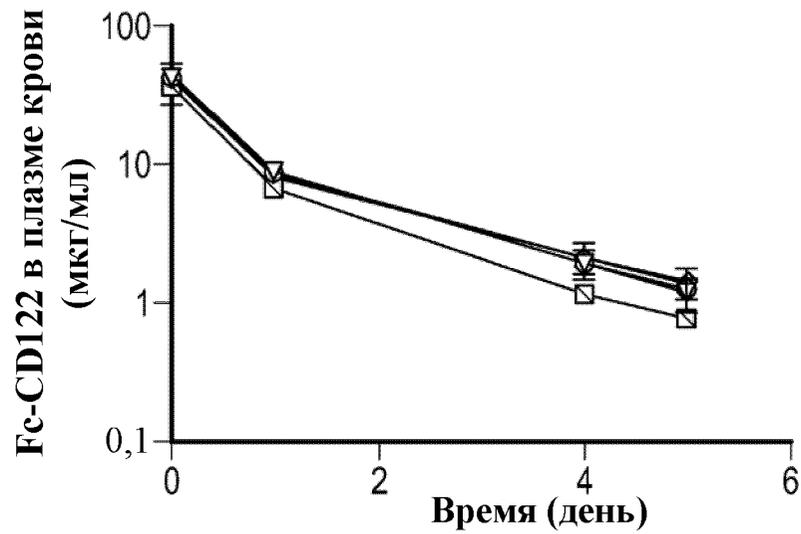


ФИГ. 19В



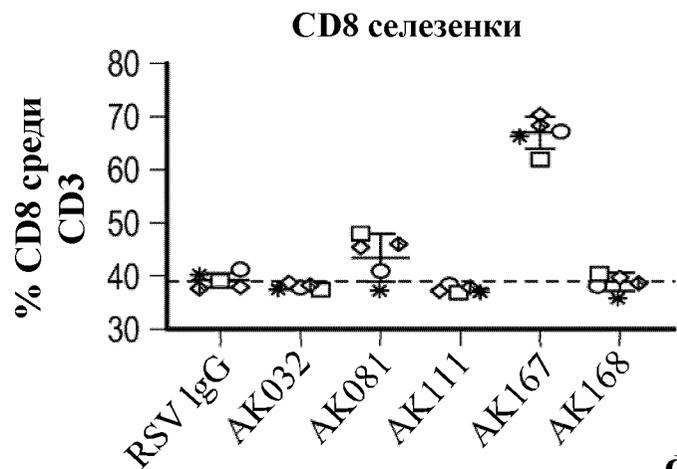
- AK167
- ▽— AK191
- ◇— AK197
- AK203
- ◻— AK209
- △— AK211

ФИГ. 19С

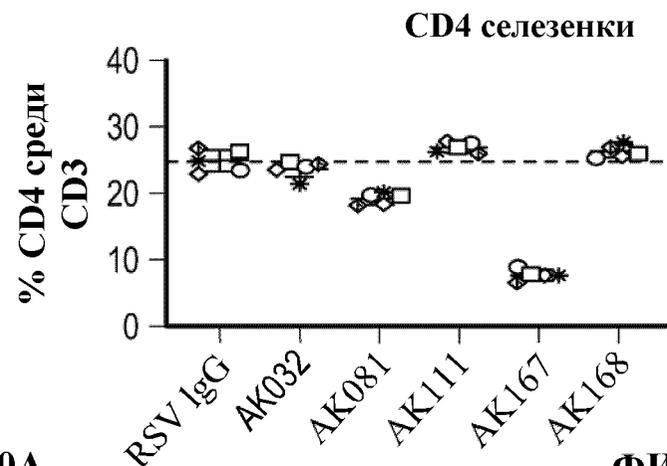


- ▽— AK191
- ◇— AK197
- AK203
- ◻— AK209
- △— AK211

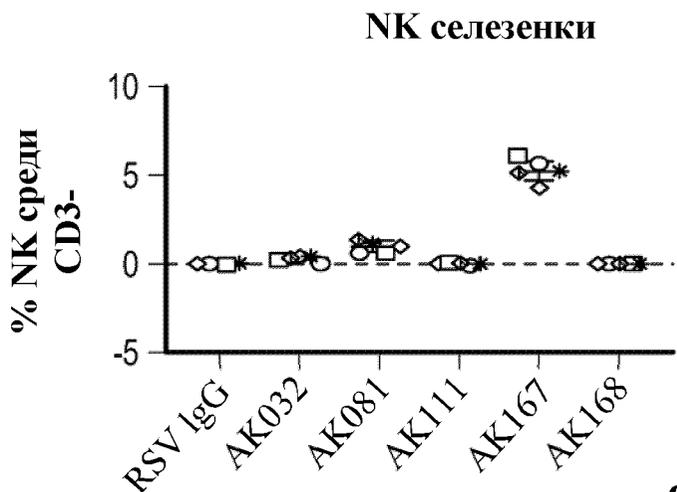
ФИГ. 19D



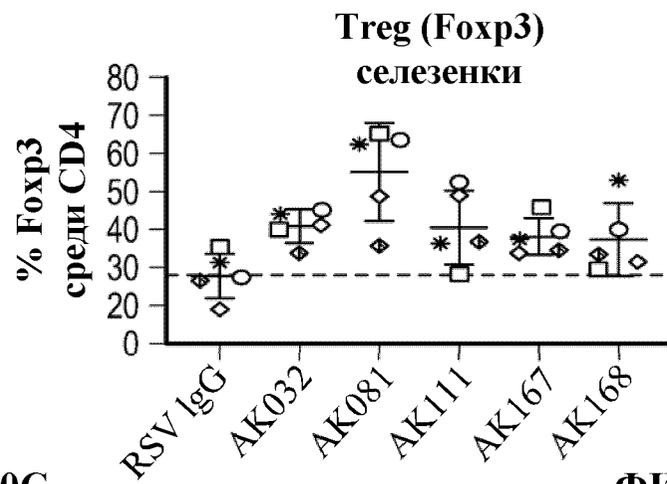
ФИГ. 20А



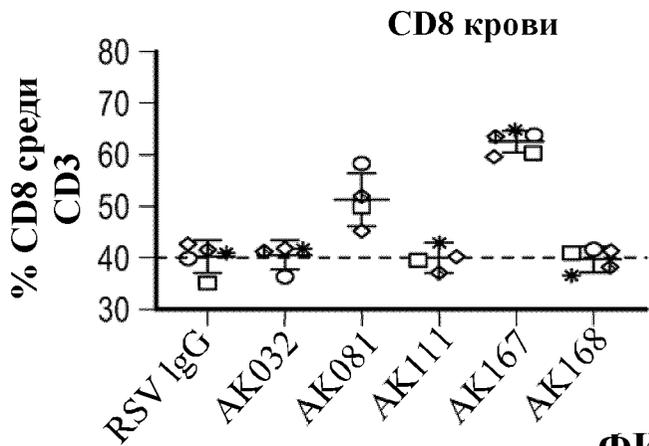
ФИГ. 20В



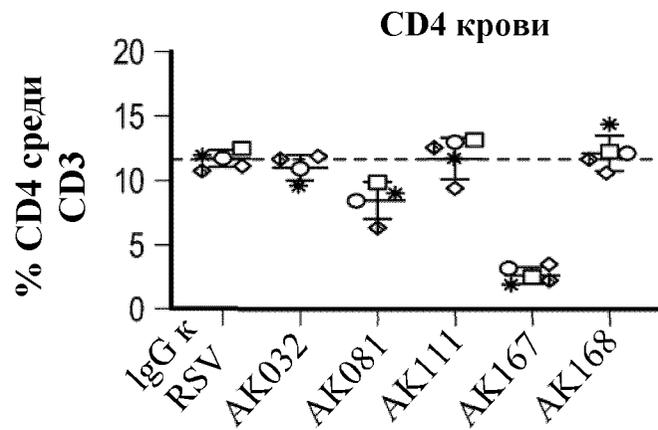
ФИГ. 20С



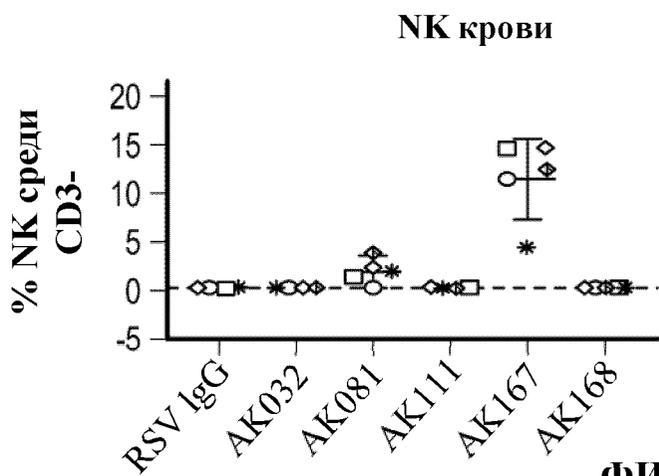
ФИГ. 20D



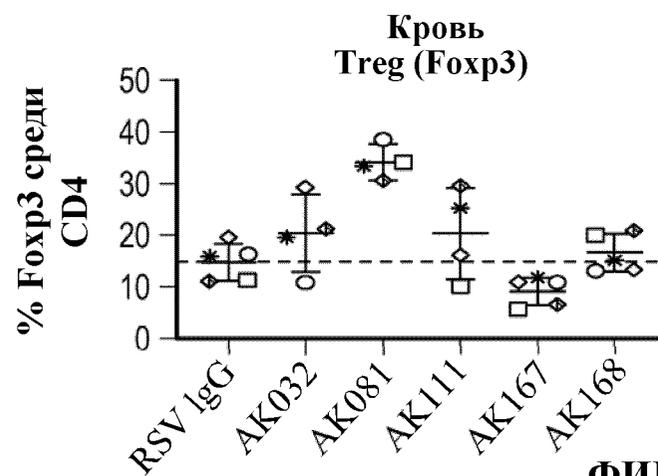
ФИГ. 20Е



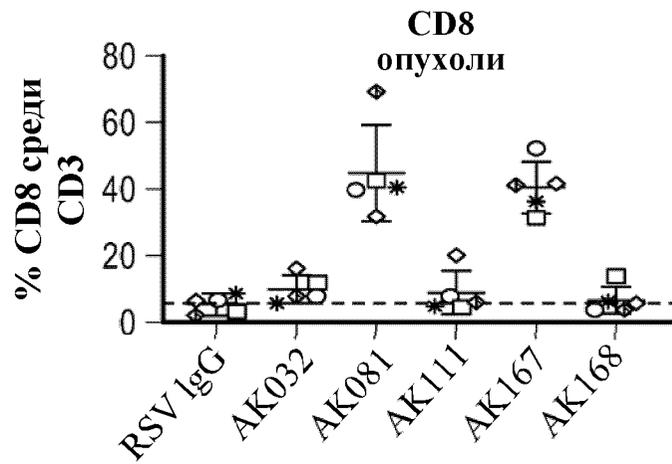
ФИГ. 20F



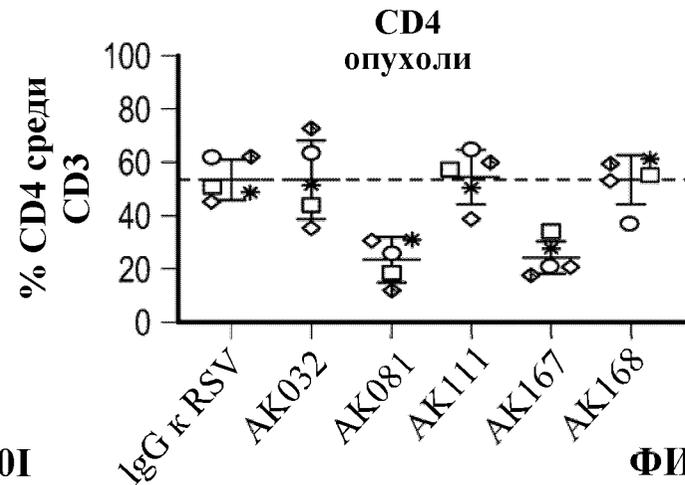
ФИГ. 20G



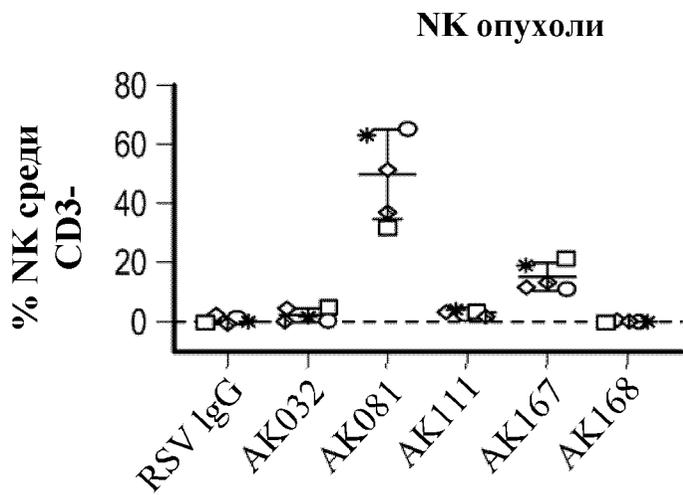
ФИГ. 20H



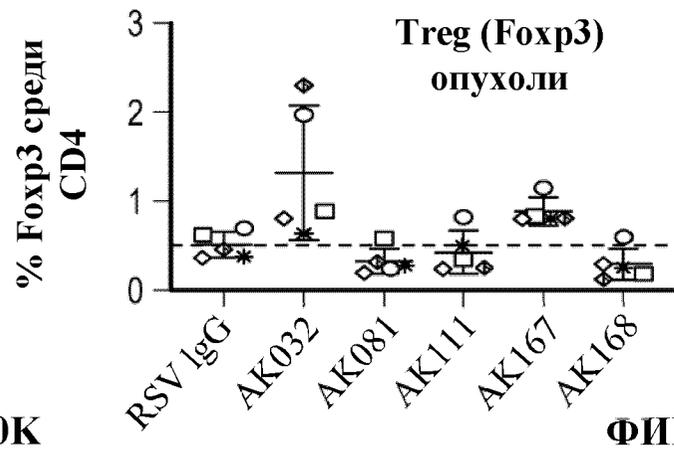
ФИГ. 20I



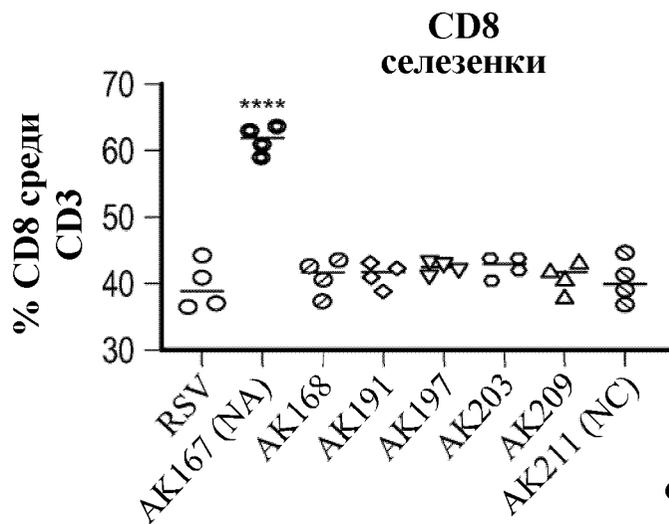
ФИГ. 20J



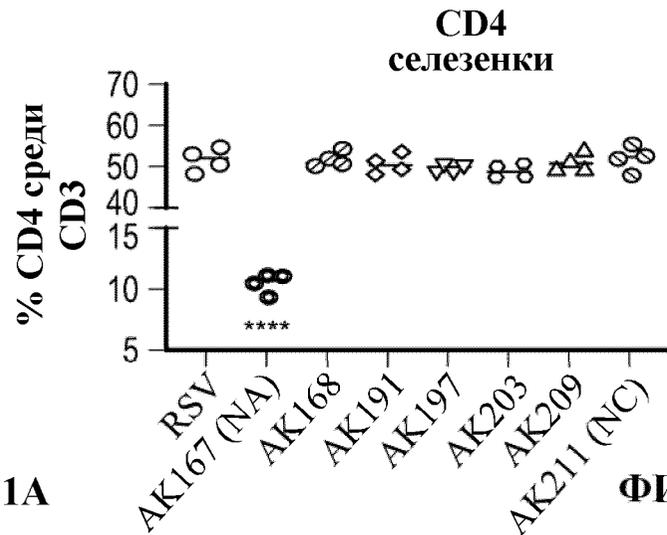
ФИГ. 20K



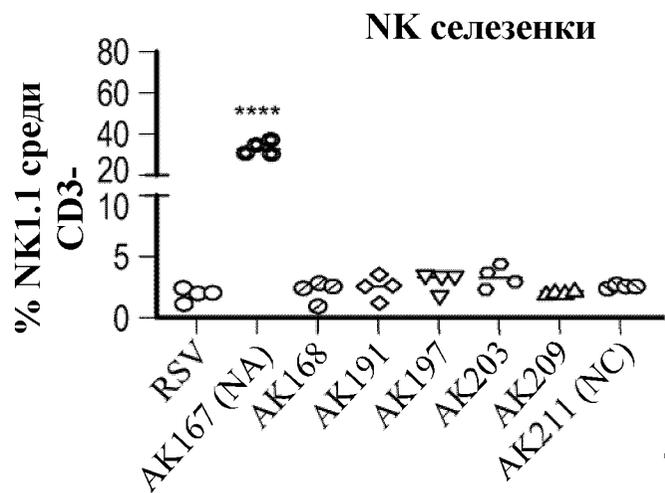
ФИГ. 20L



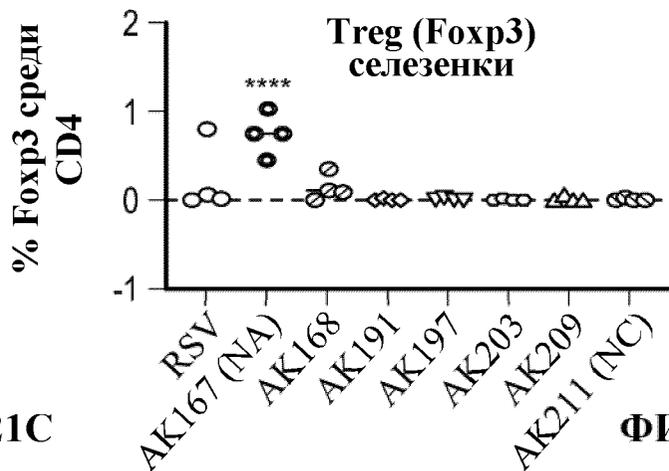
ФИГ. 21А



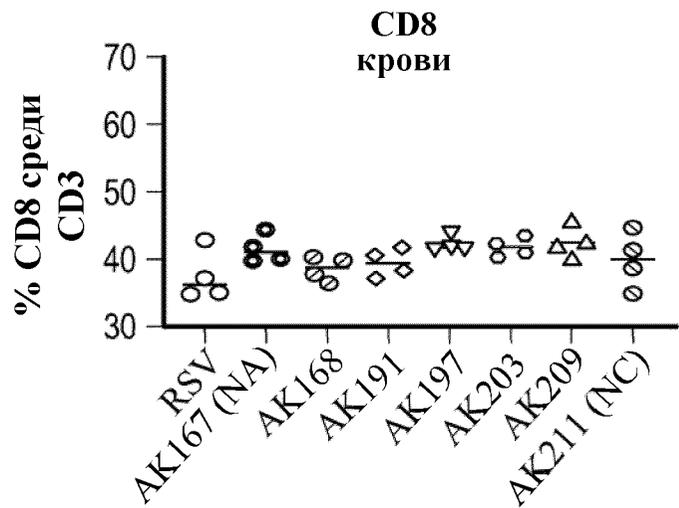
ФИГ. 21В



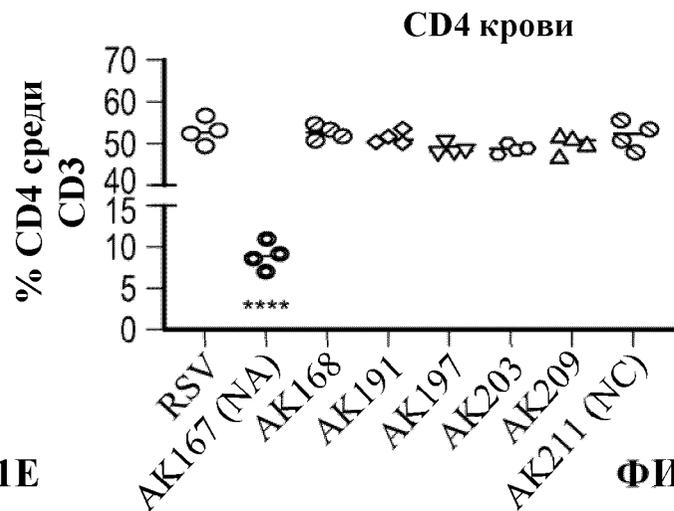
ФИГ. 21С



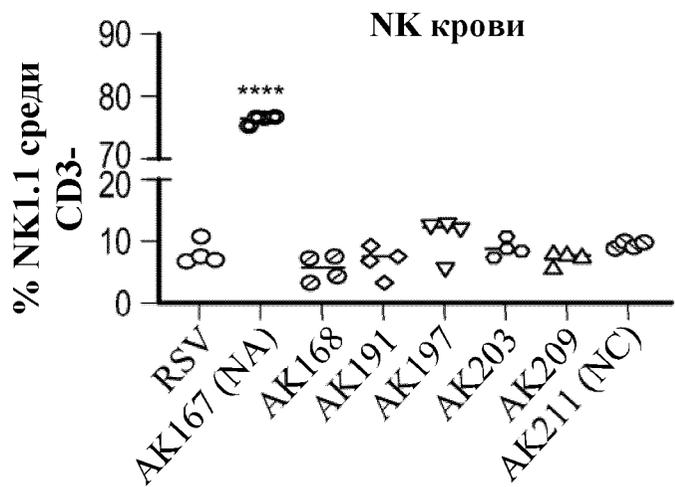
ФИГ. 21D



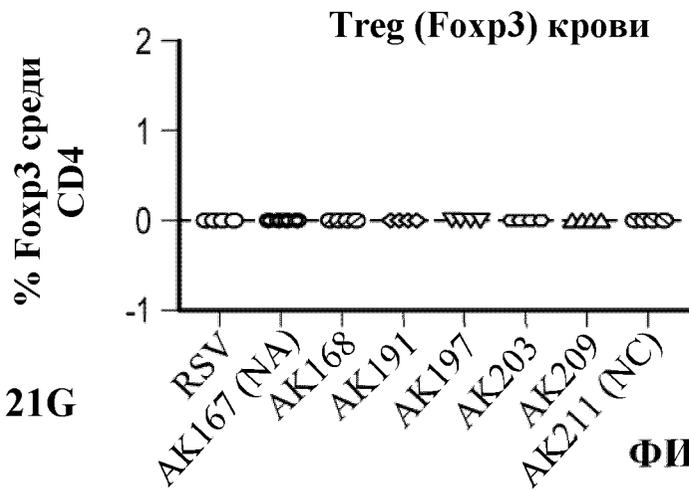
ФИГ. 21Е



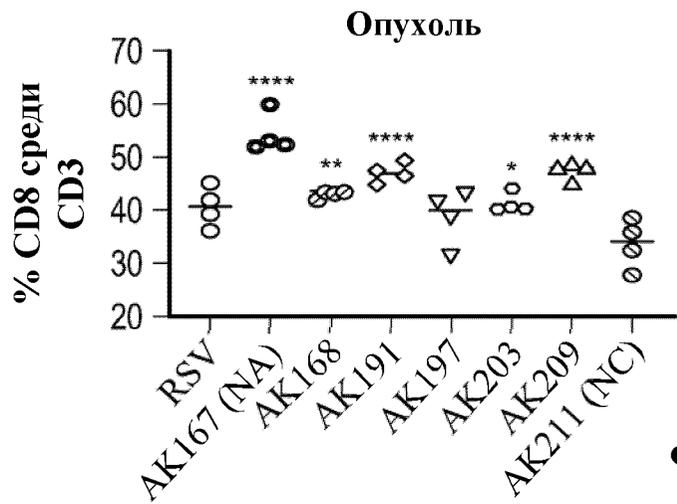
ФИГ. 21F



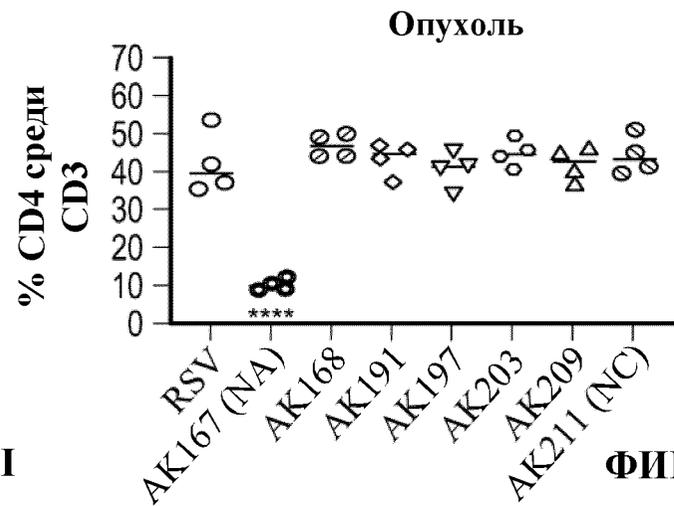
ФИГ. 21G



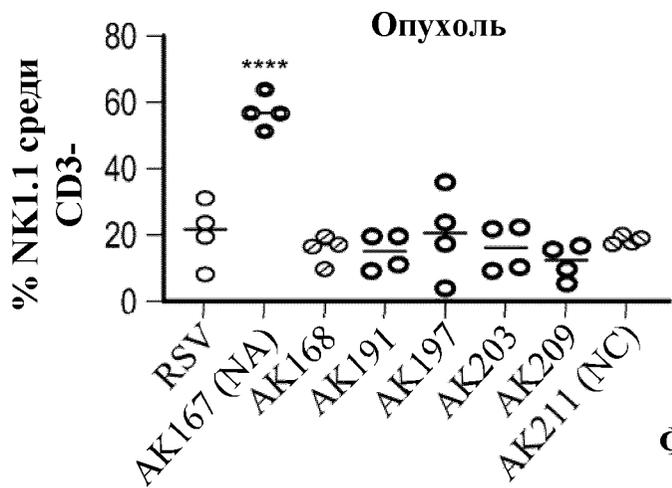
ФИГ. 21H



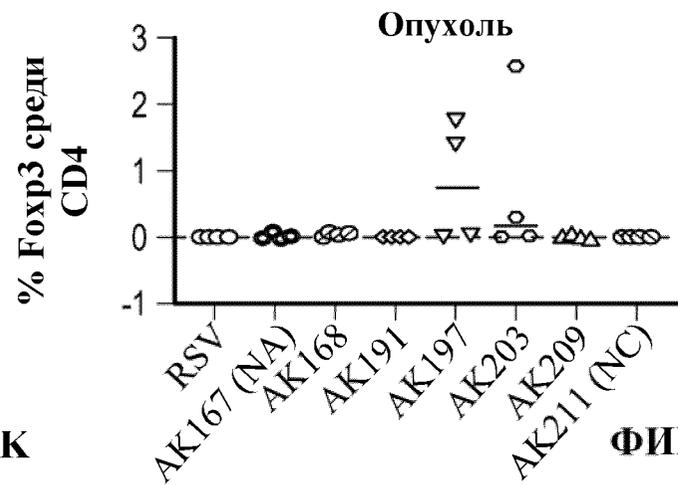
ФИГ. 21I



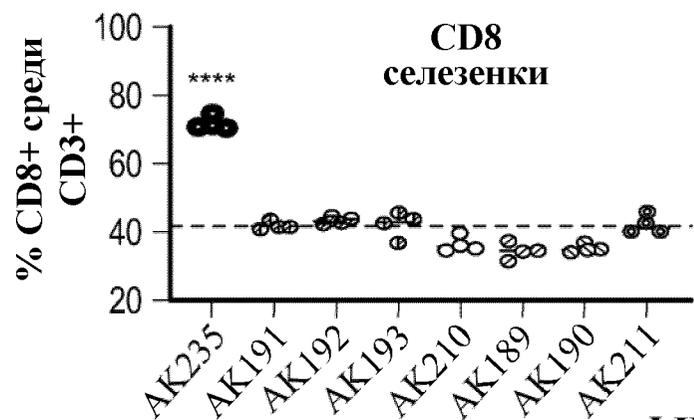
ФИГ. 21J



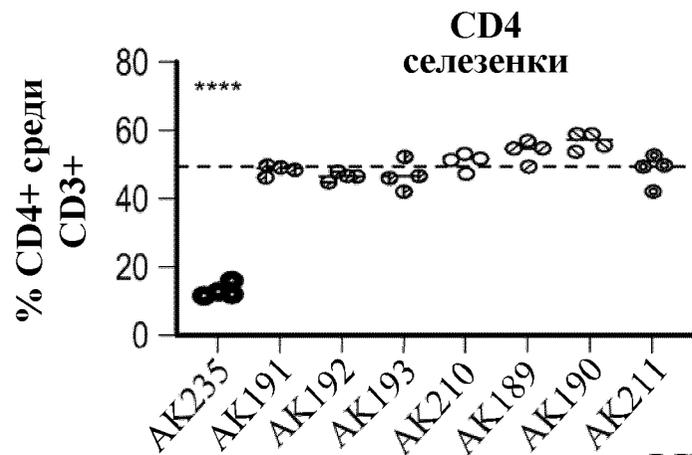
ФИГ. 21K



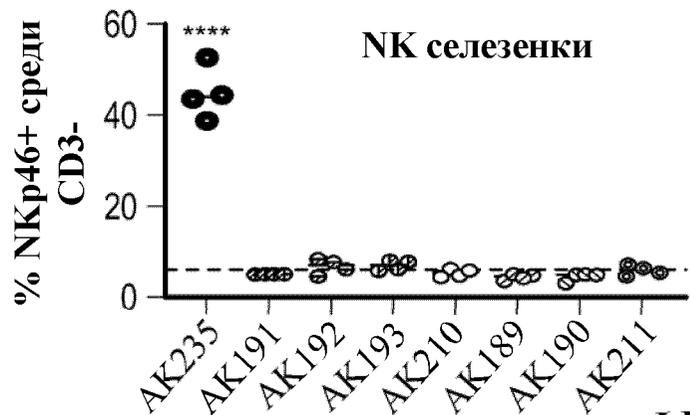
ФИГ. 21L



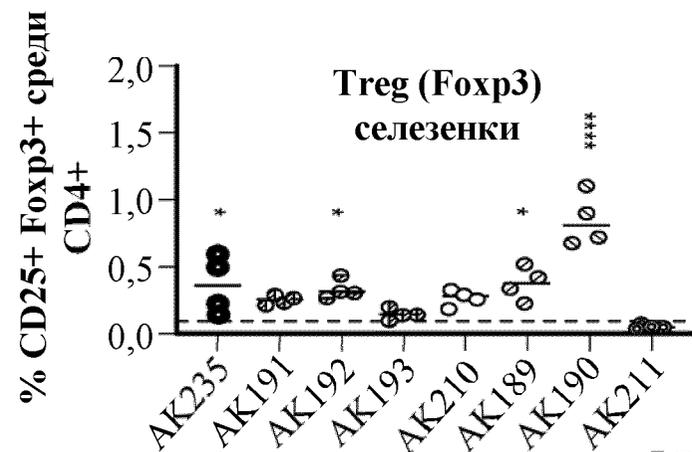
ФИГ. 22А



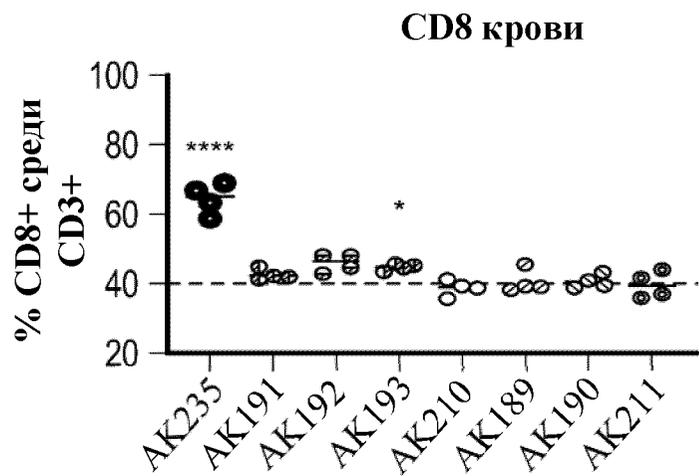
ФИГ. 22В



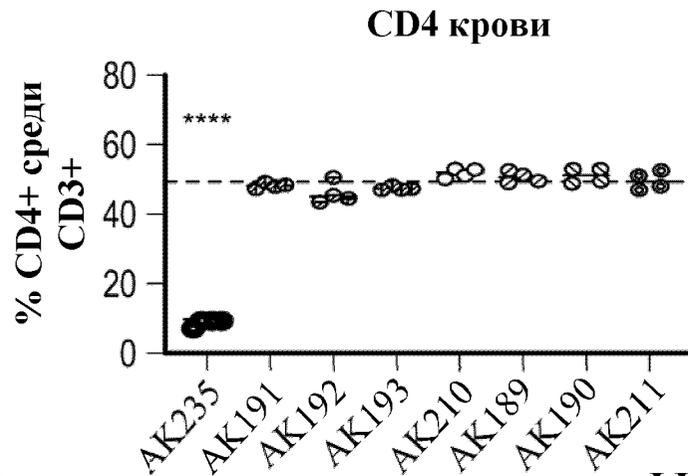
ФИГ. 22С



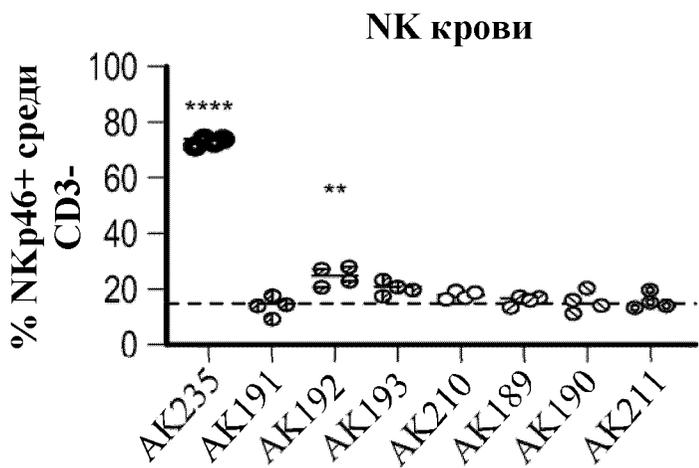
ФИГ. 22D



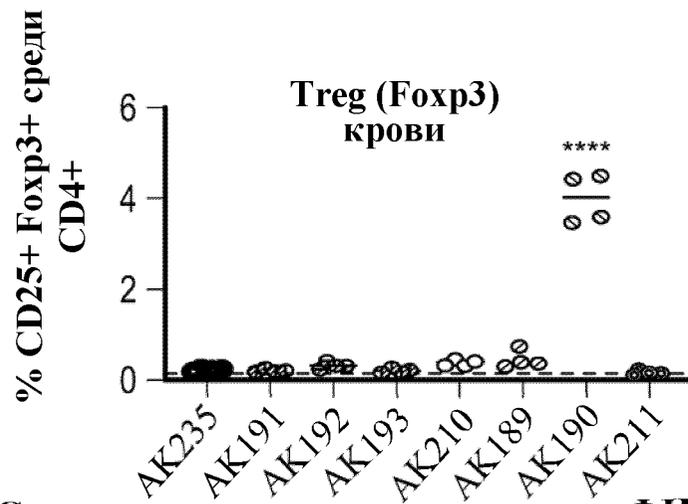
ФИГ. 22Е



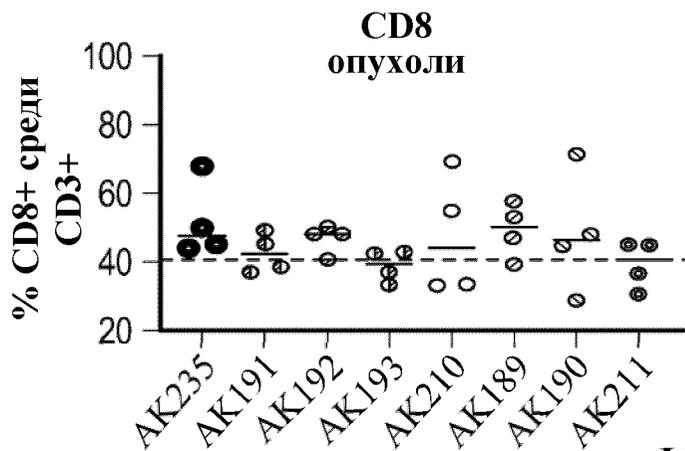
ФИГ. 22F



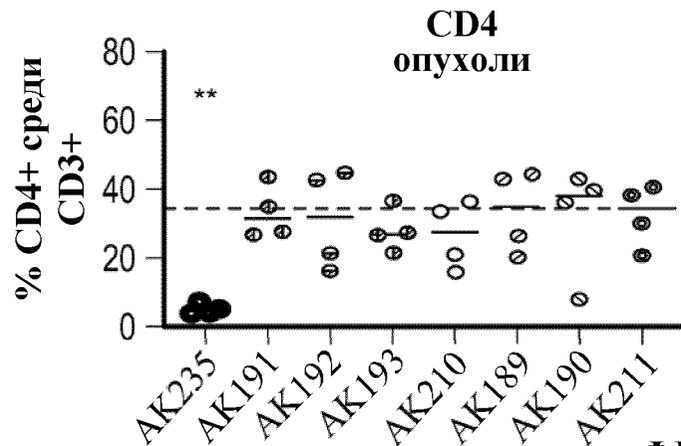
ФИГ. 22G



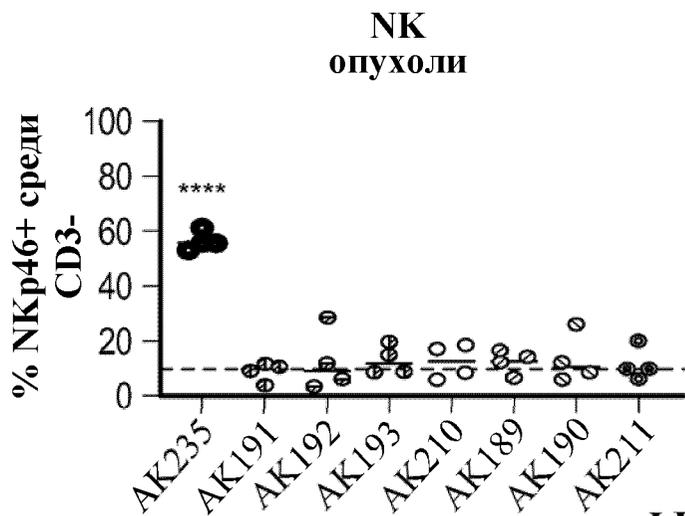
ФИГ. 22H



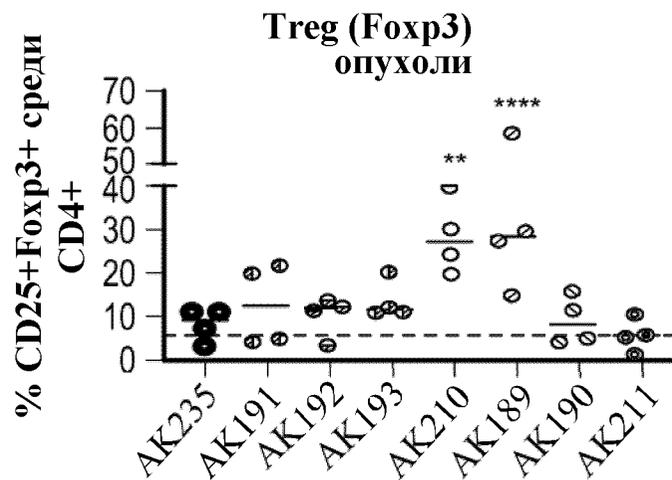
ФИГ. 22I



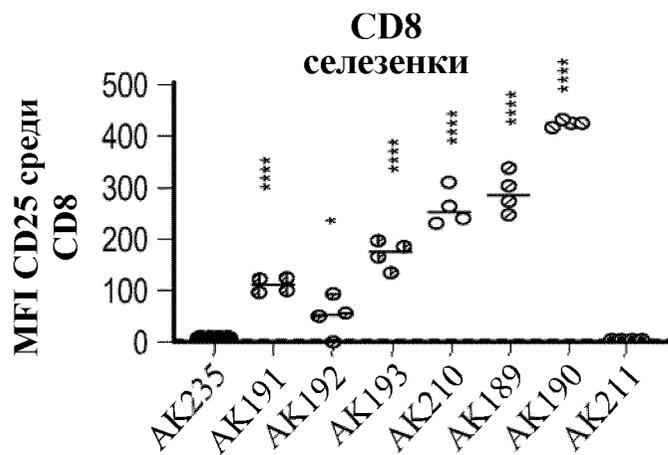
ФИГ. 22J



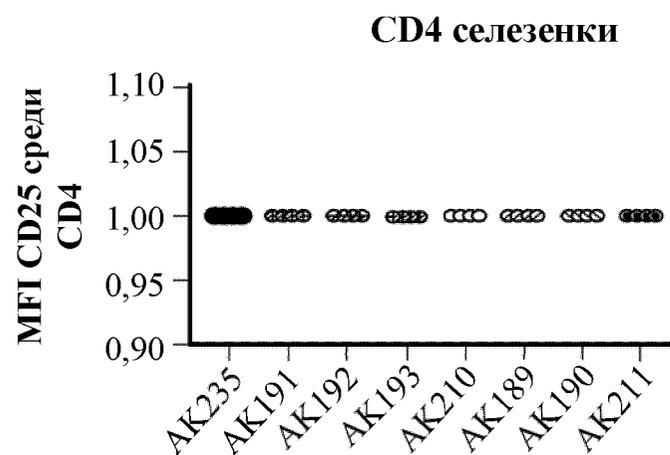
ФИГ. 22K



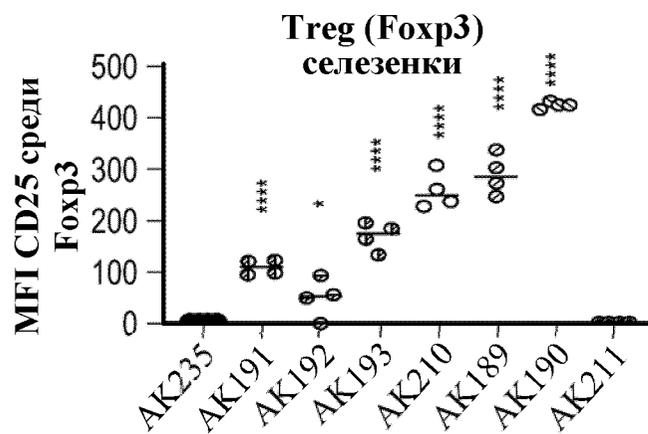
ФИГ. 22L



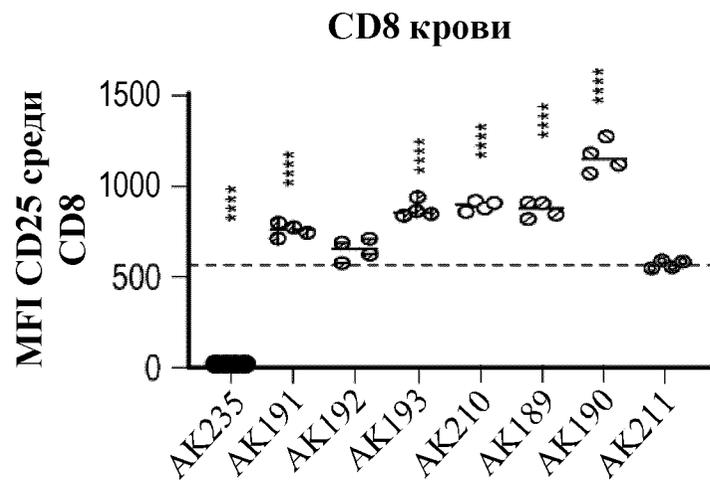
**ФИГ. 23А**



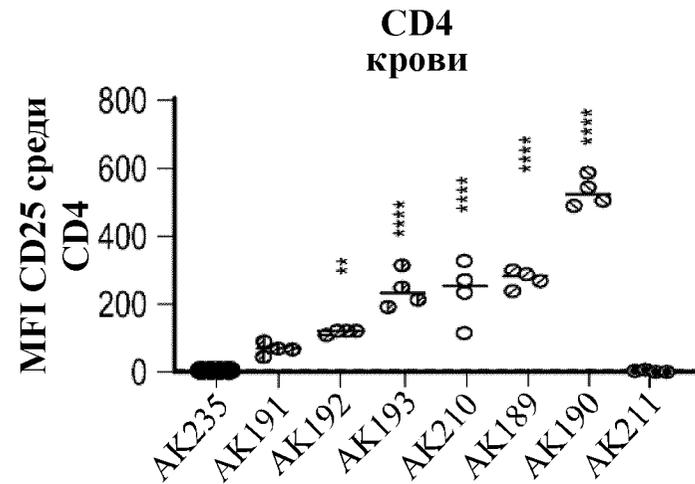
**ФИГ. 23В**



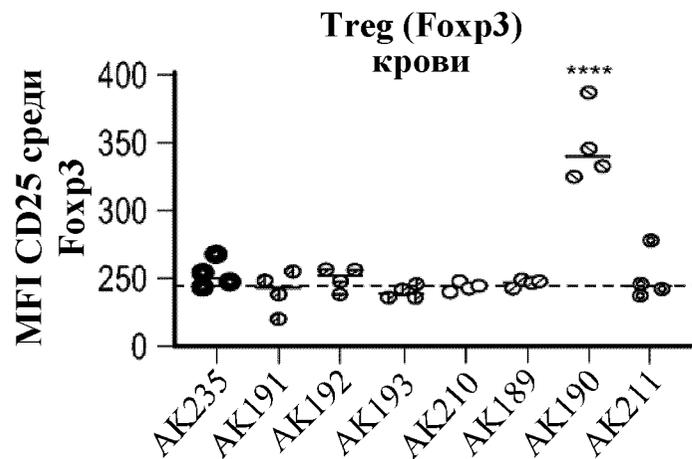
**ФИГ. 23С**



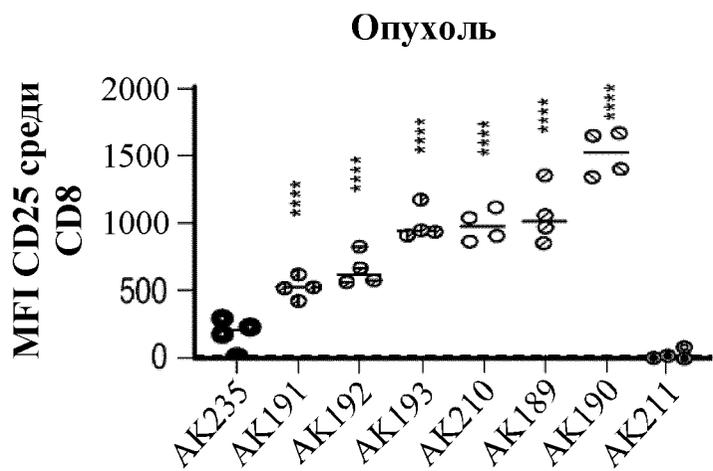
ФИГ. 23D



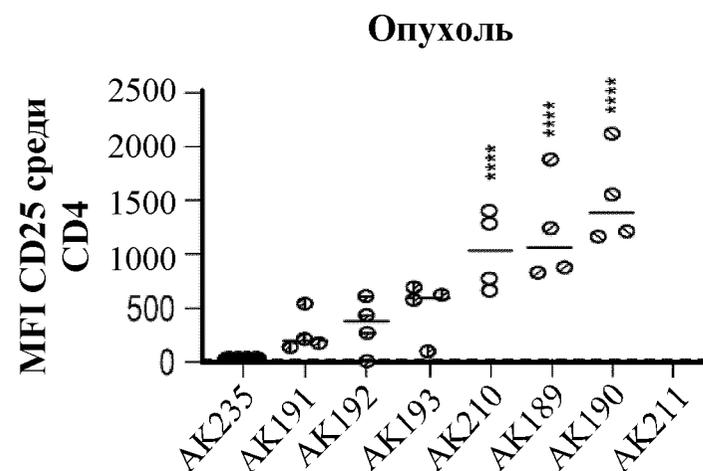
ФИГ. 23E



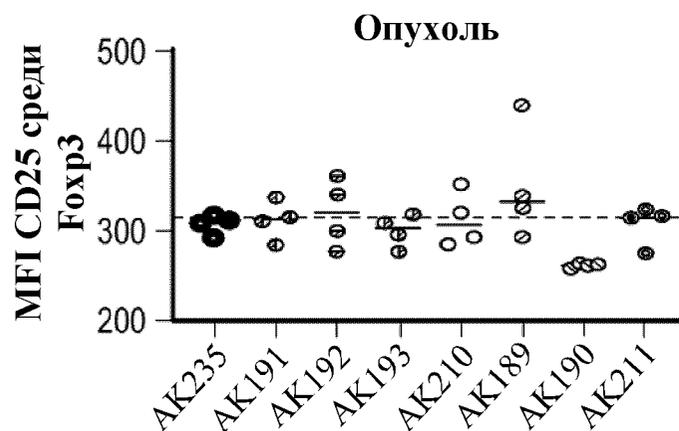
ФИГ. 23F



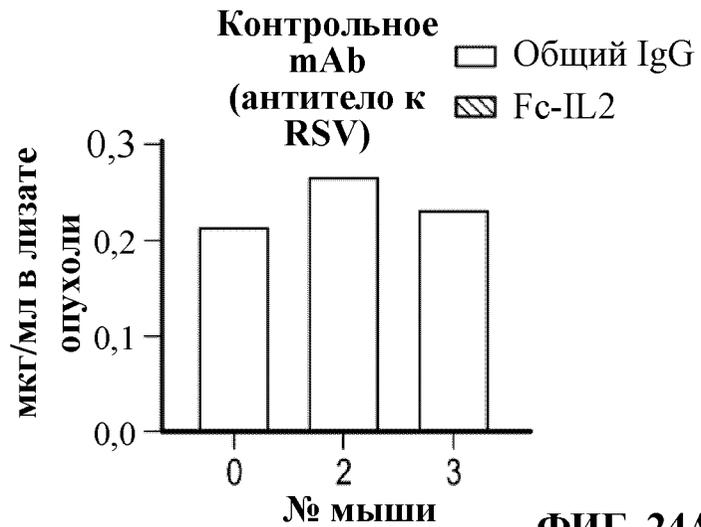
**ФИГ. 23Г**



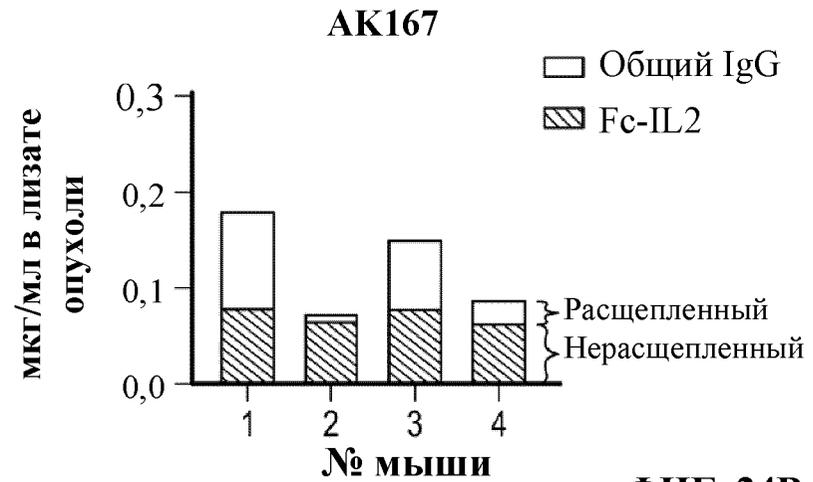
**ФИГ. 23И**



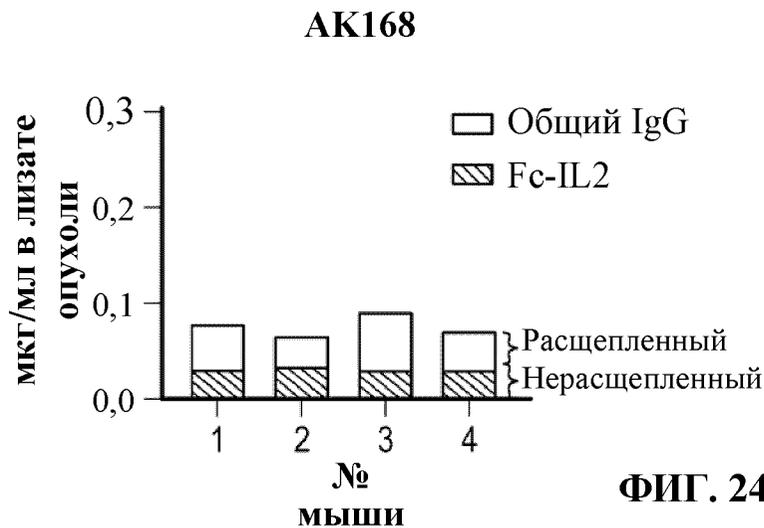
**ФИГ. 23И**



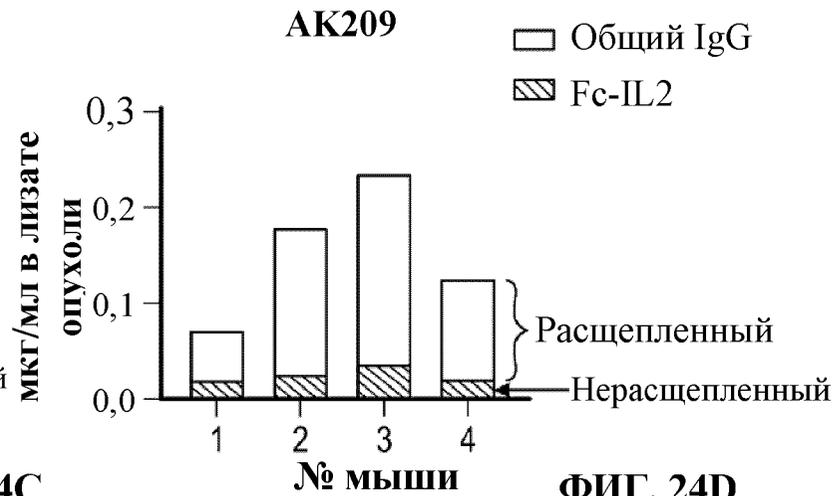
**ФИГ. 24А**



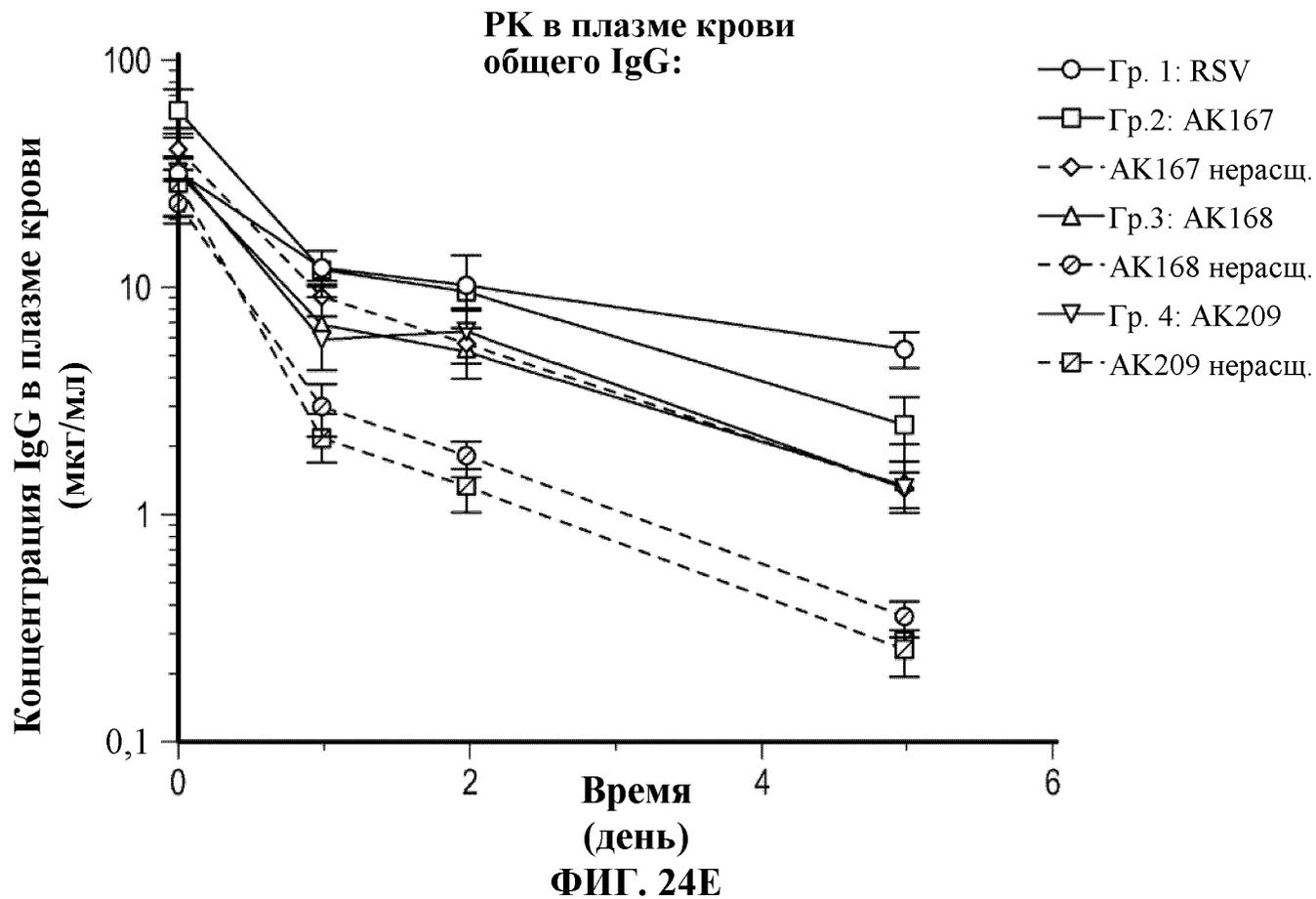
**ФИГ. 24В**

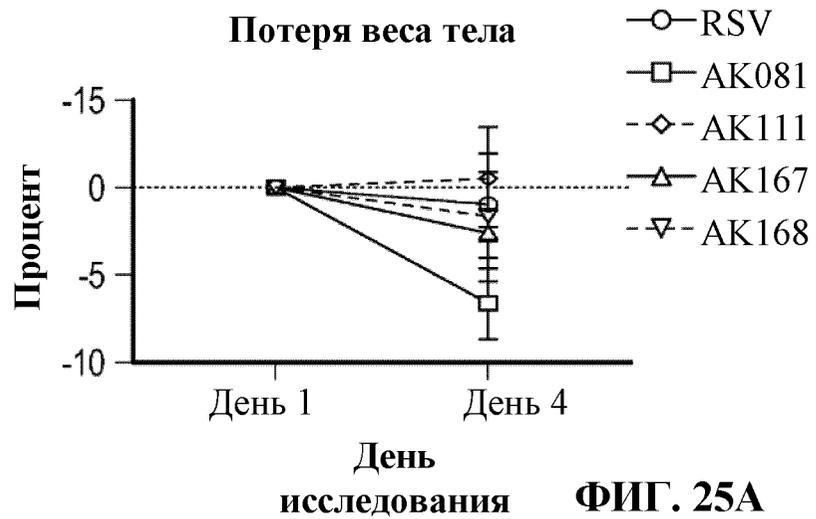


**ФИГ. 24С**

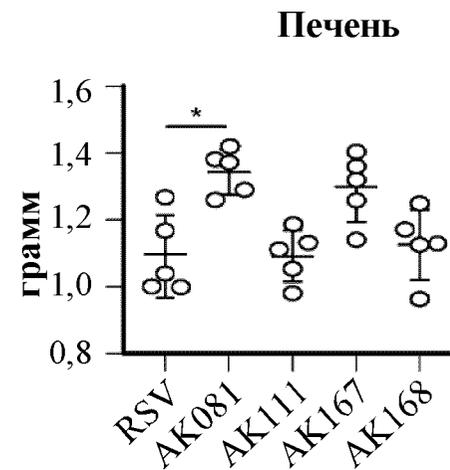


**ФИГ. 24Д**

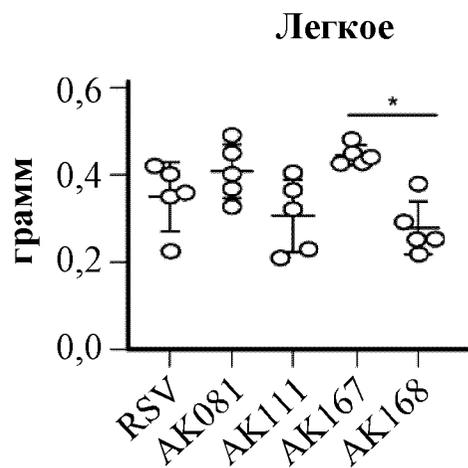




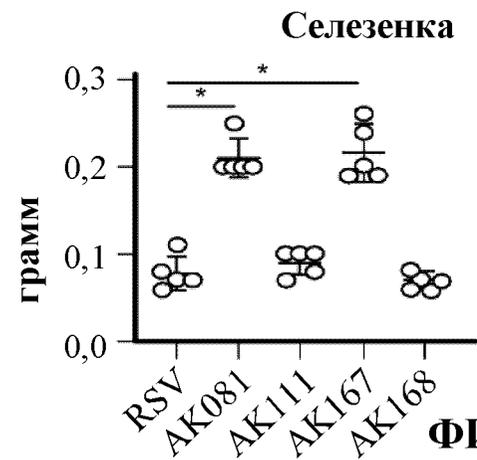
ФИГ. 25А



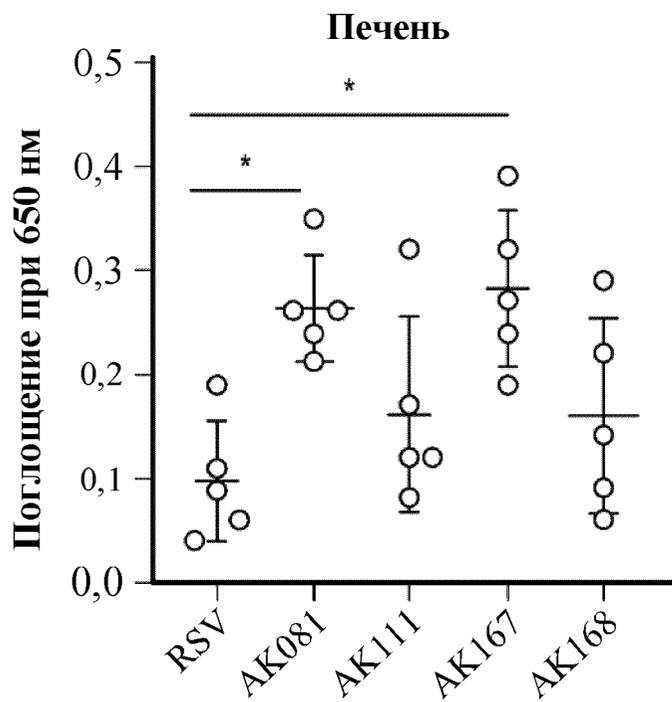
ФИГ. 25В



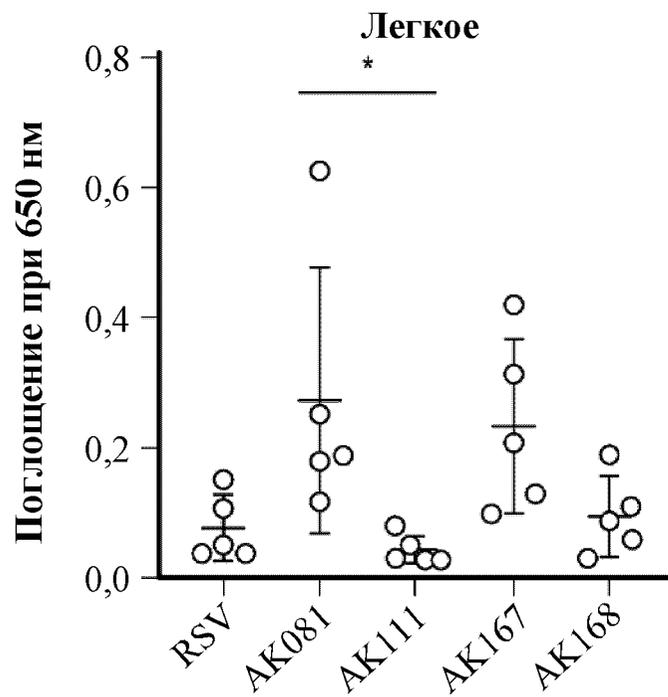
ФИГ. 25С



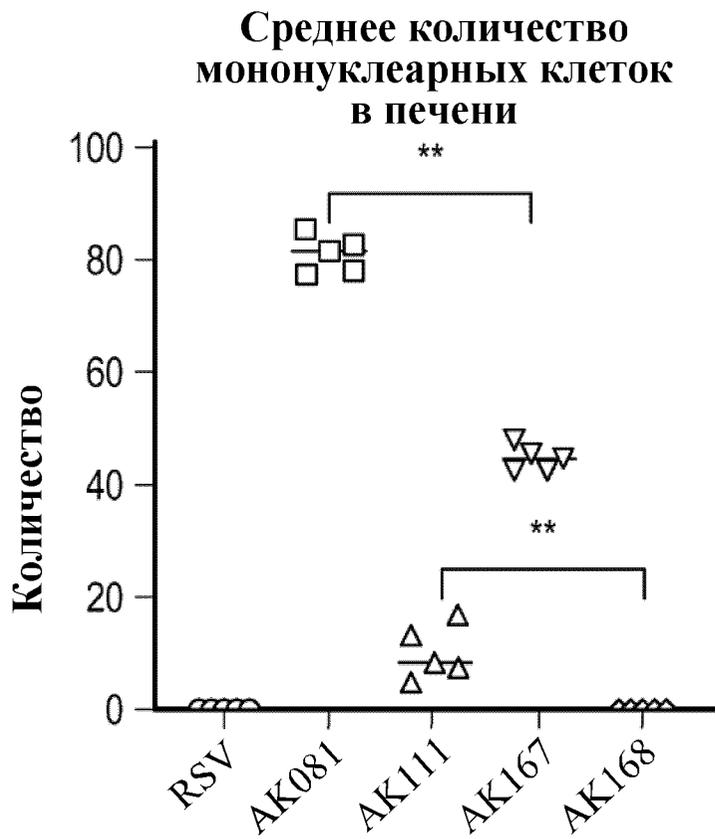
ФИГ. 25D



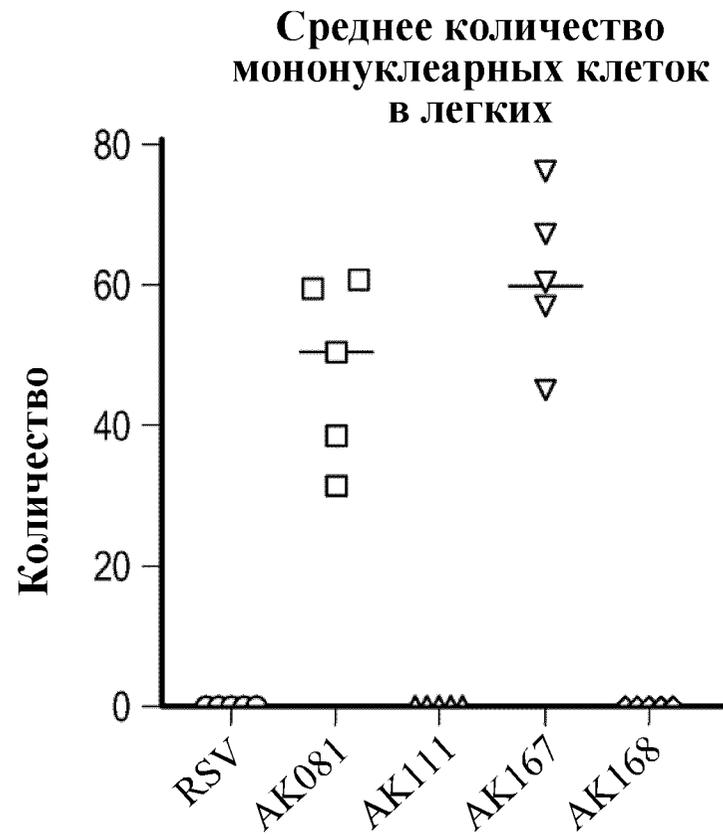
**ФИГ. 26А**



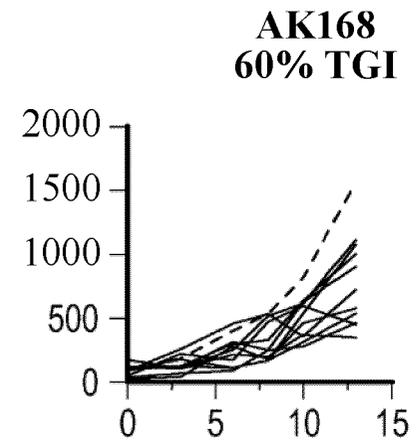
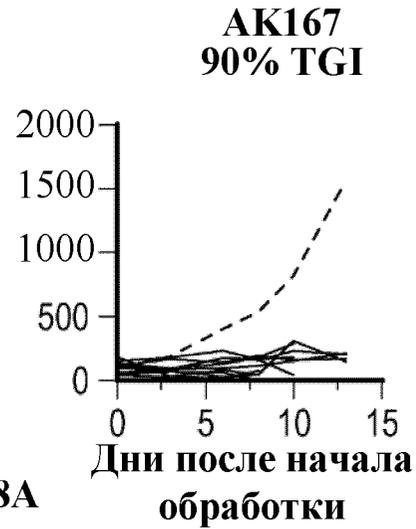
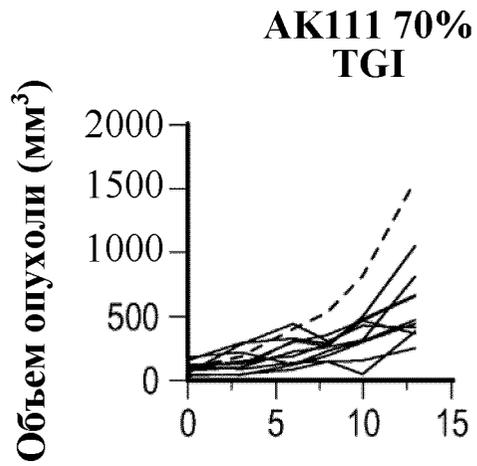
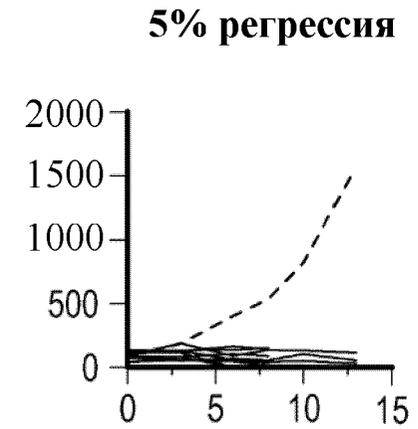
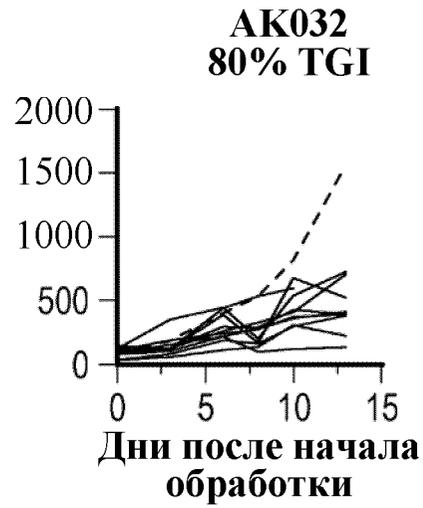
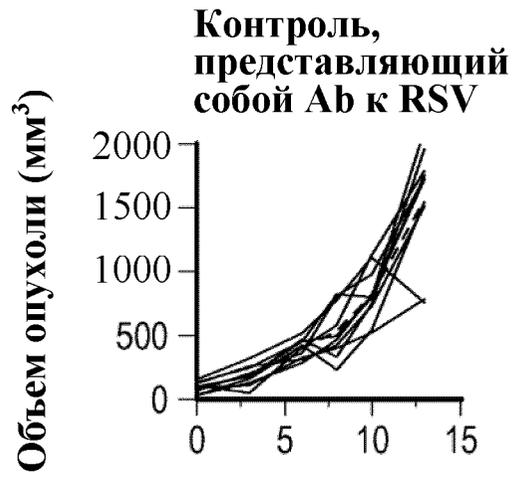
**ФИГ. 26В**



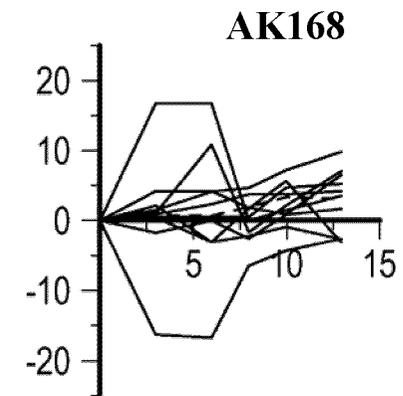
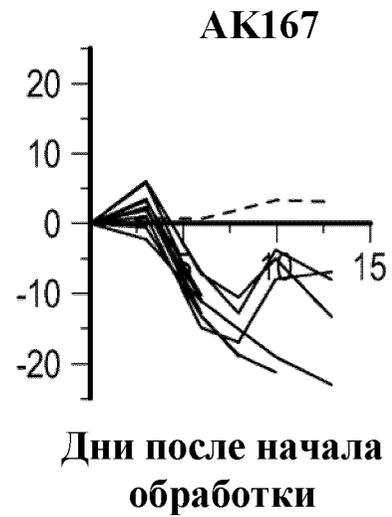
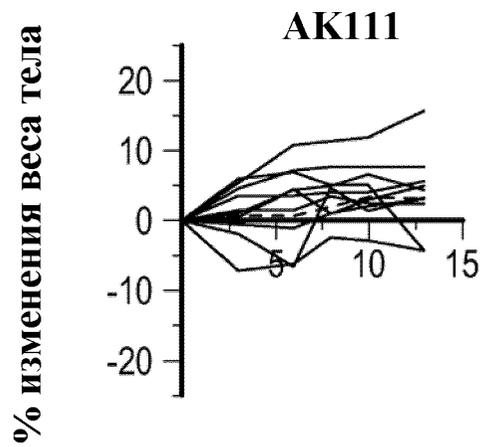
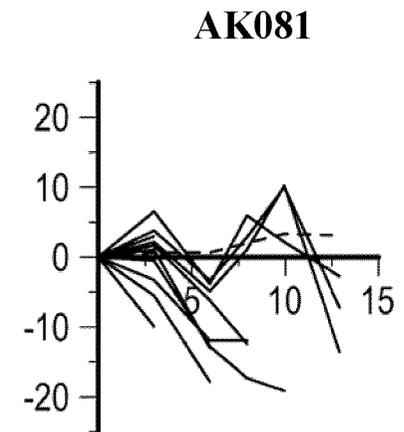
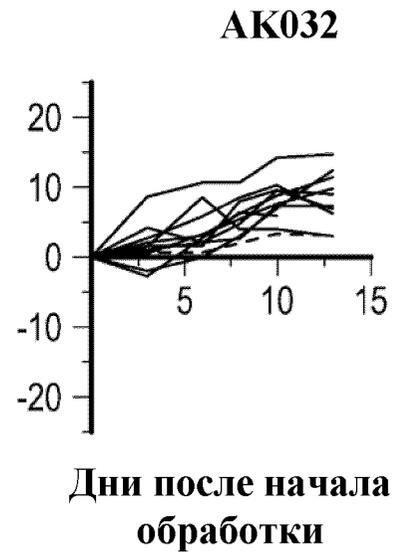
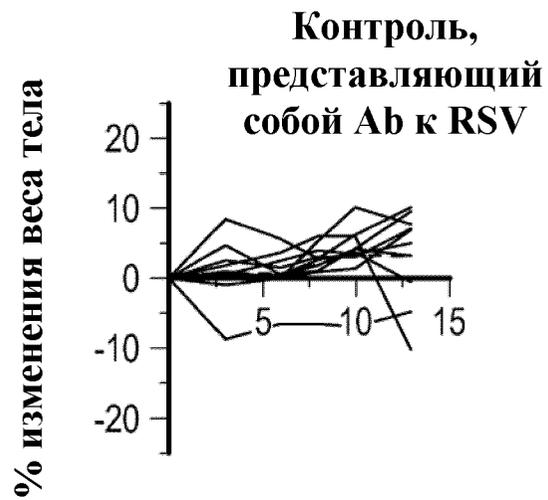
**ФИГ. 27А**



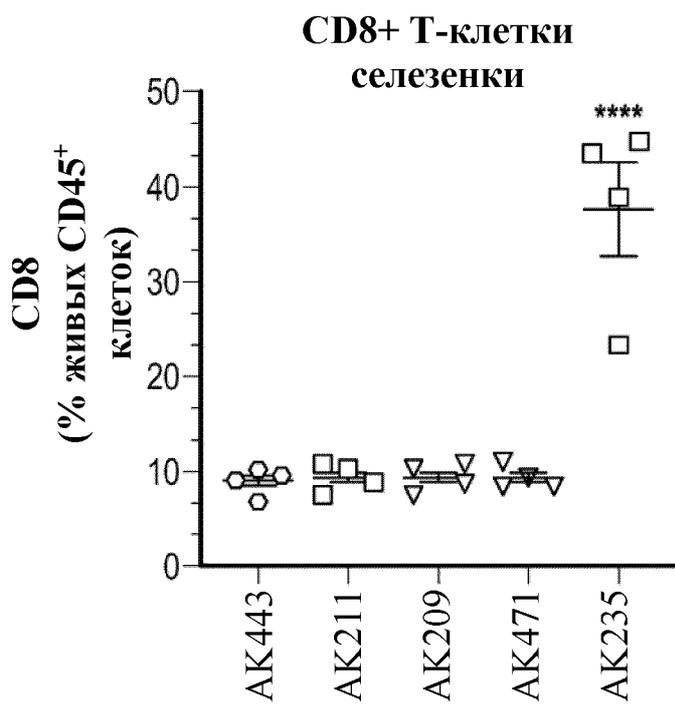
**ФИГ. 27В**



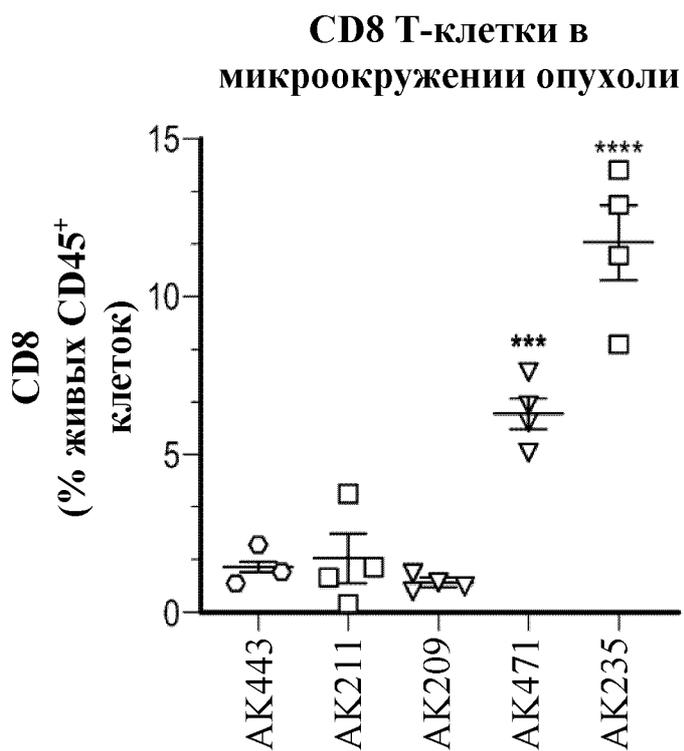
**ФИГ. 28А**



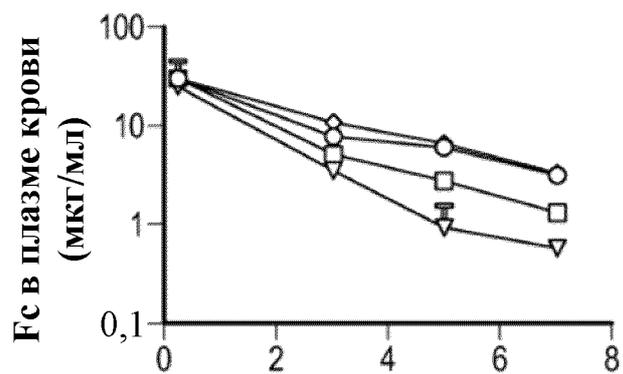
**ФИГ. 28В**



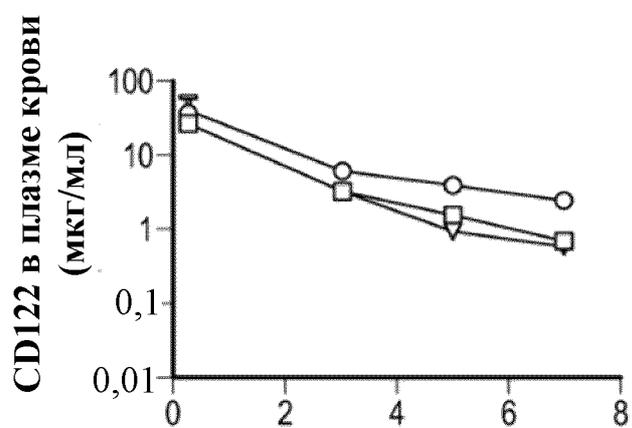
ФИГ. 29А



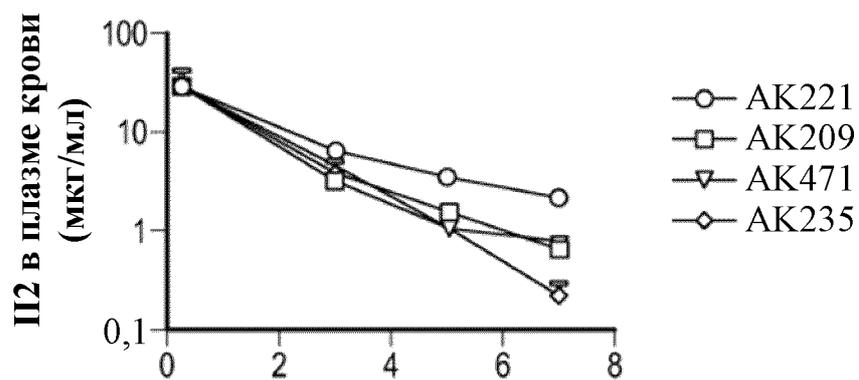
ФИГ. 29В



ФИГ. 30А

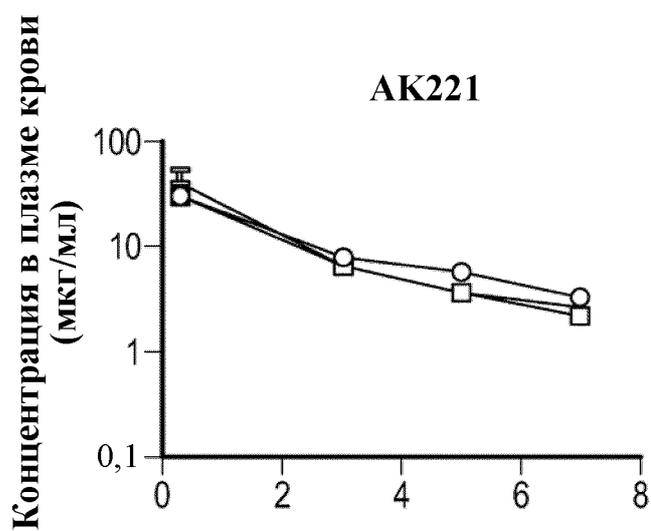


ФИГ. 30В

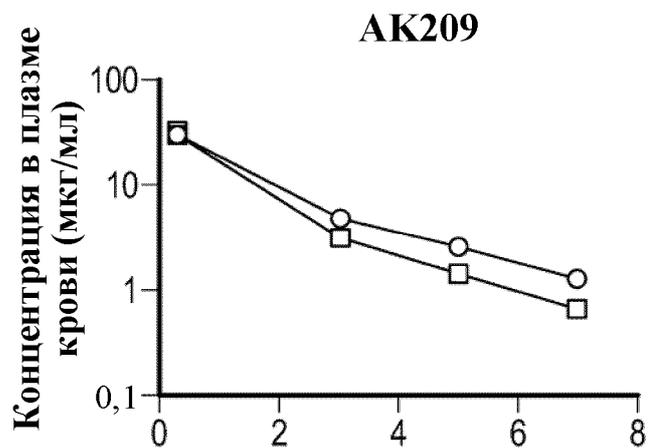


ФИГ. 30С

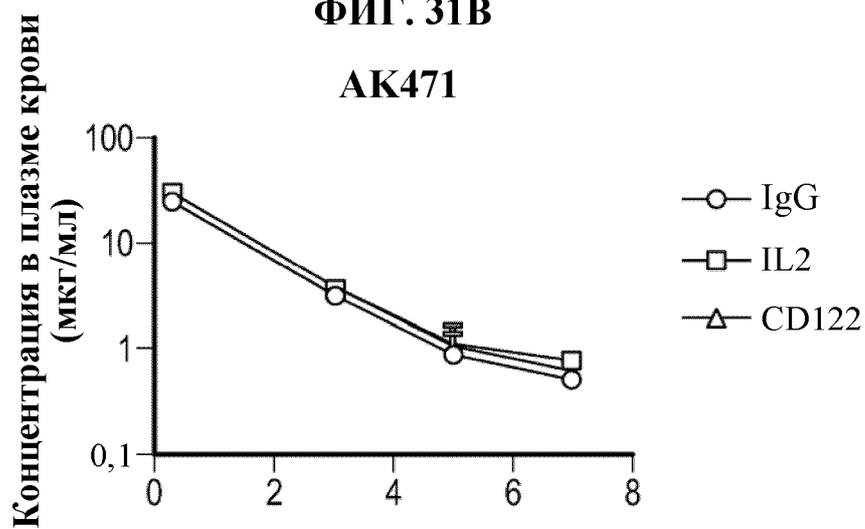
- AK221
- AK209
- ▽ AK471
- ◇ AK235



ФИГ. 31А

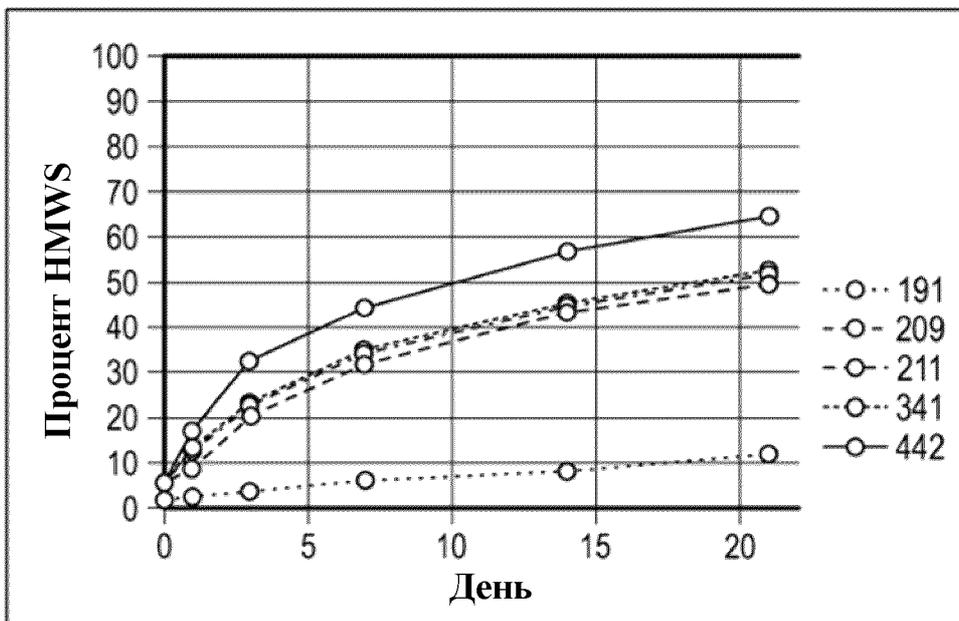


ФИГ. 31В

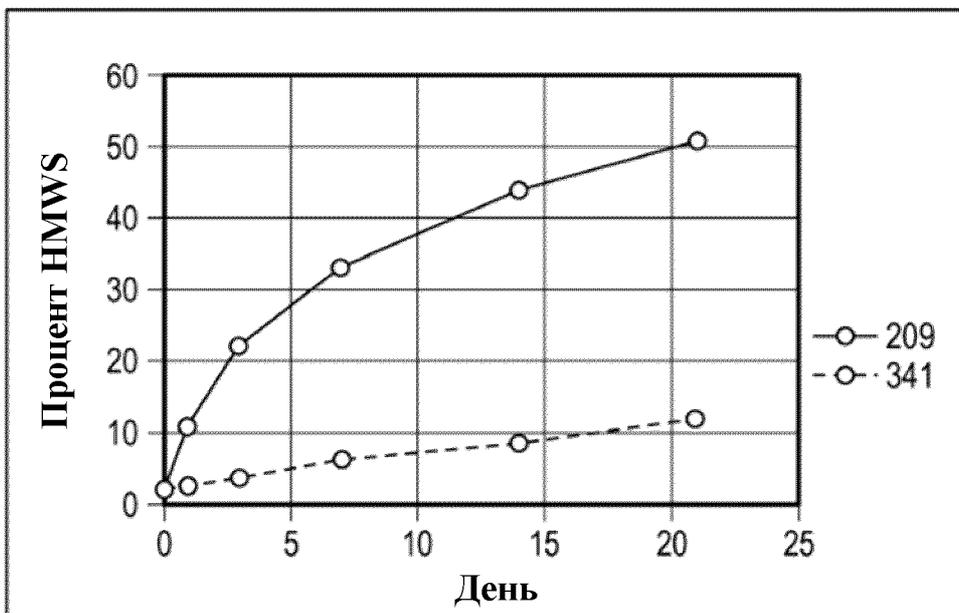


ФИГ. 31С

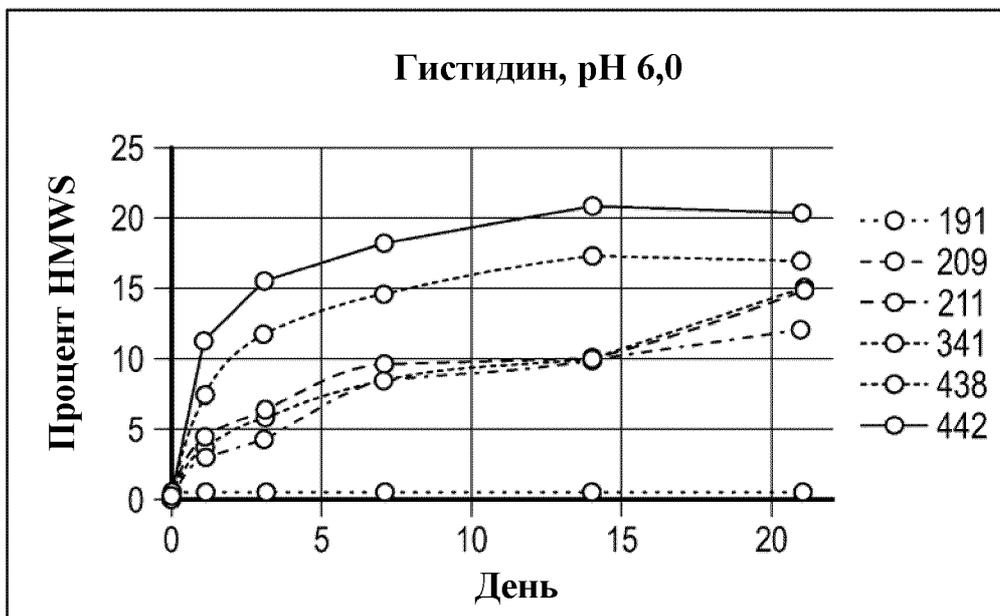
—○— IgG  
—□— IL2  
—△— CD122



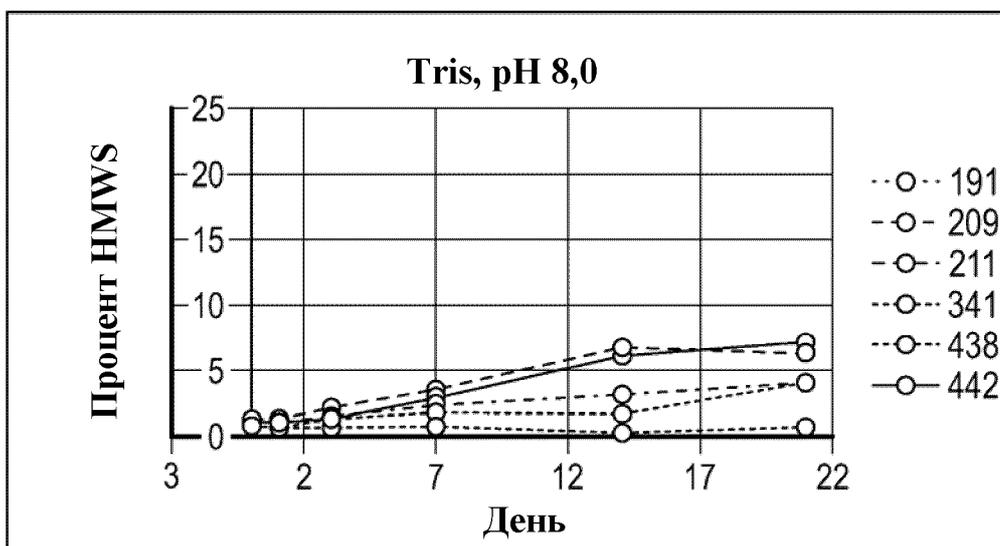
ФИГ. 32А



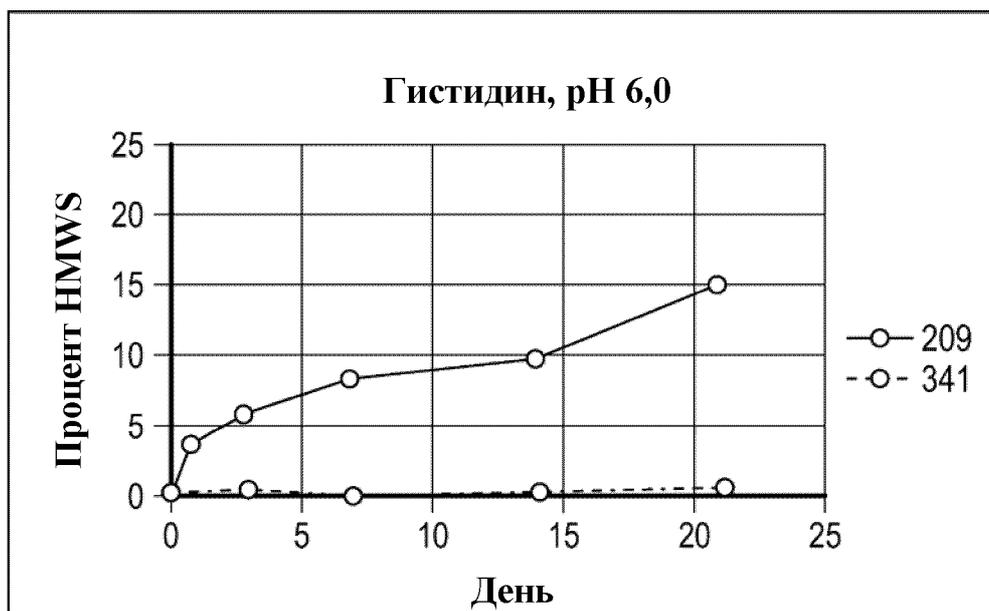
ФИГ. 32В



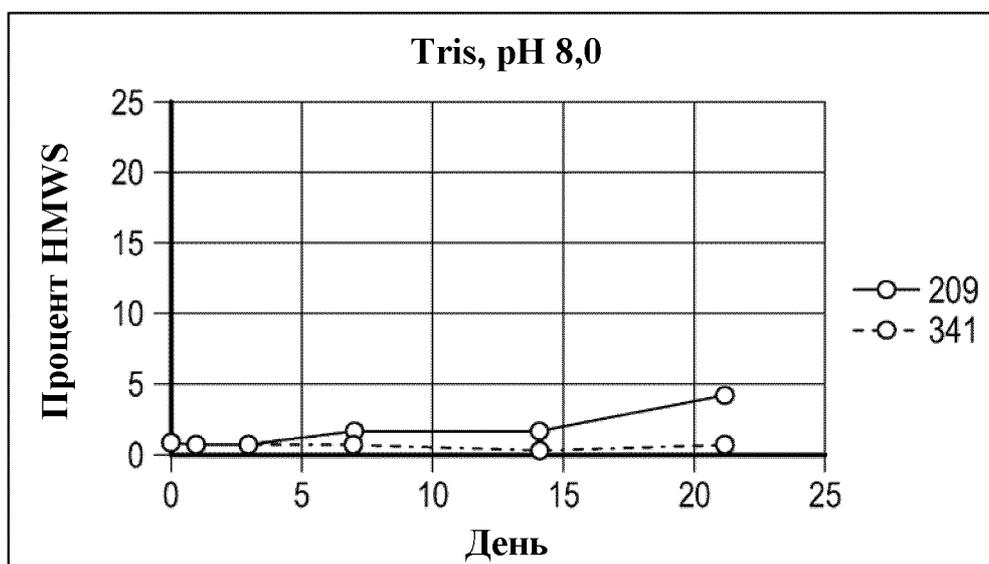
ФИГ. 33А



ФИГ. 33В

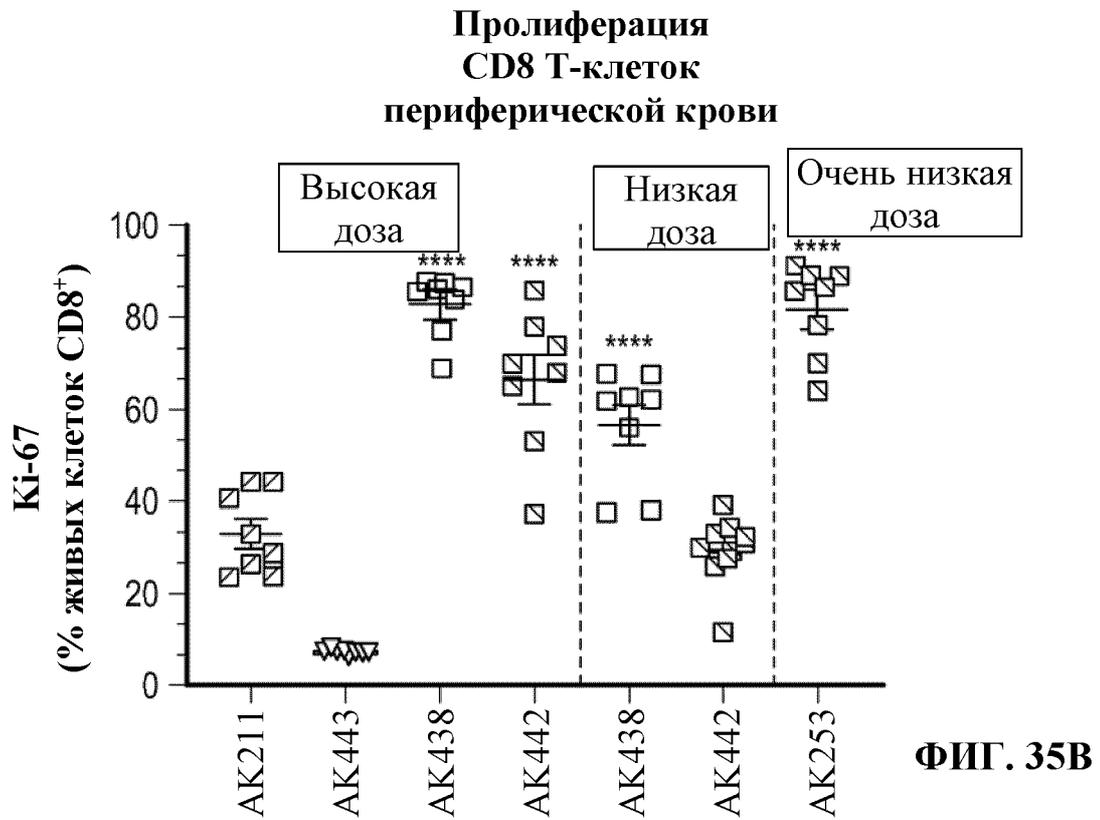
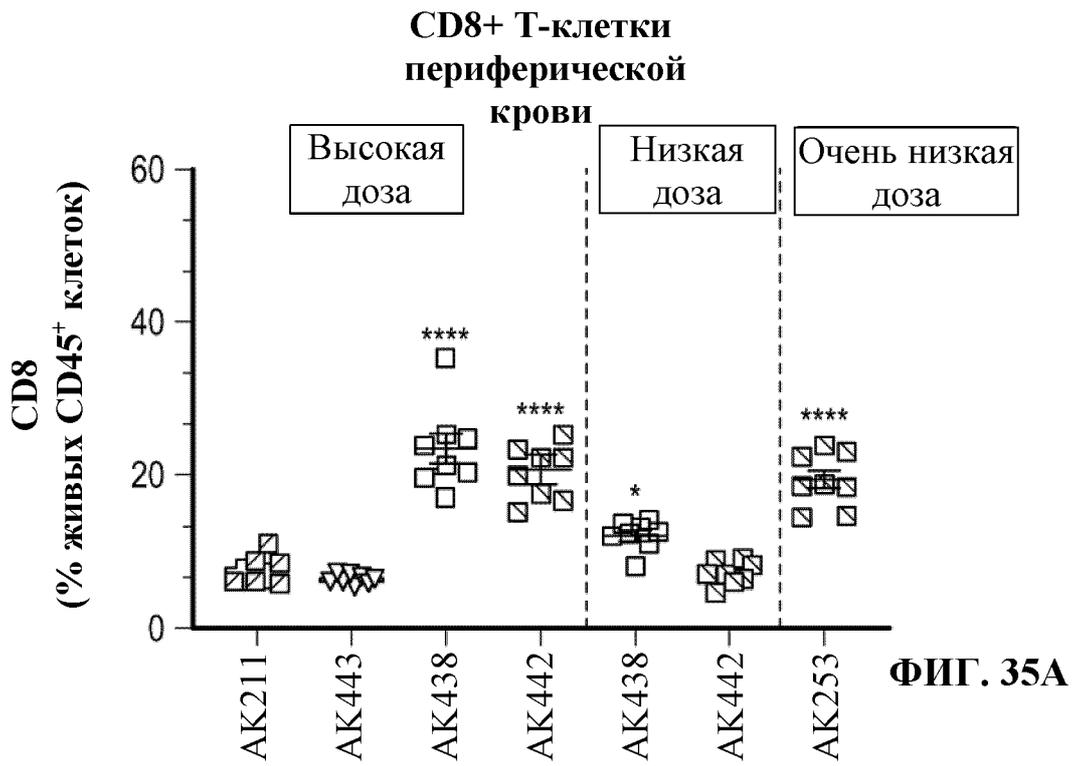


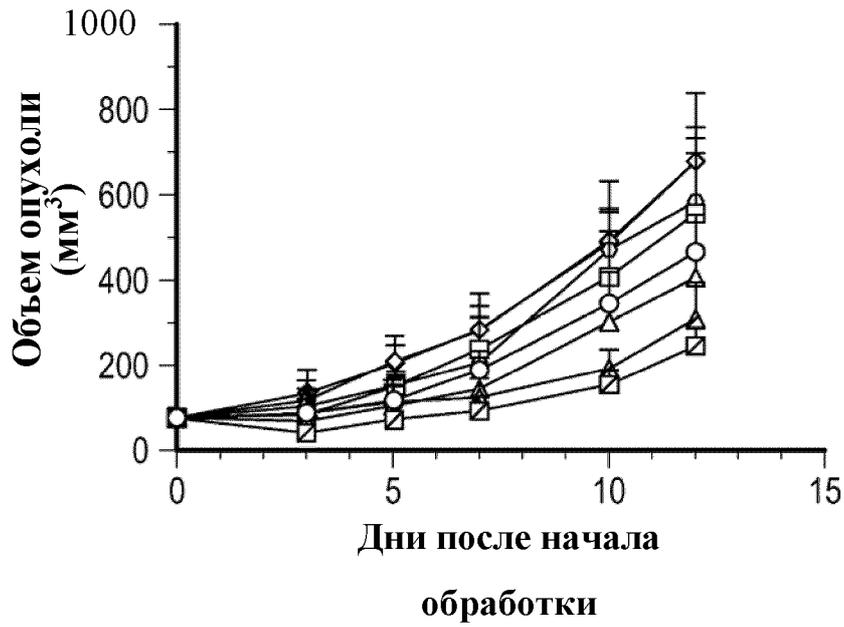
ФИГ. 33С



ФИГ. 33D

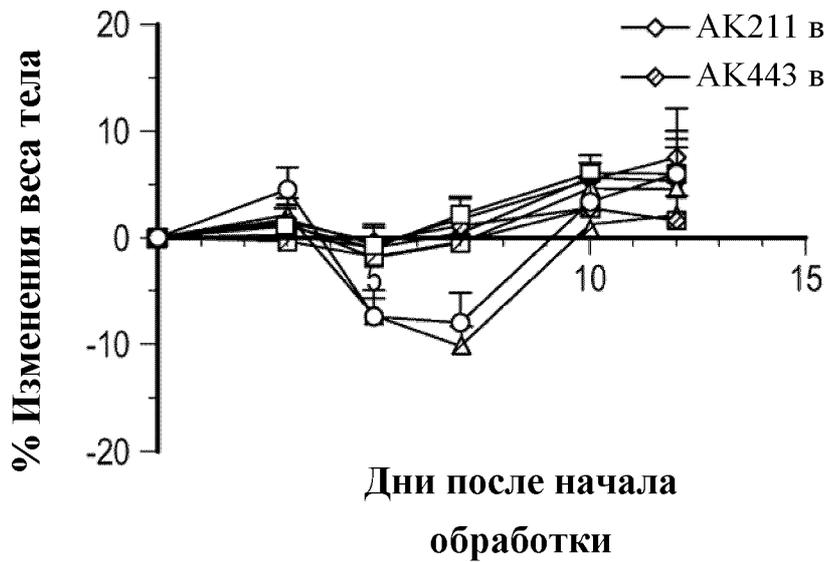






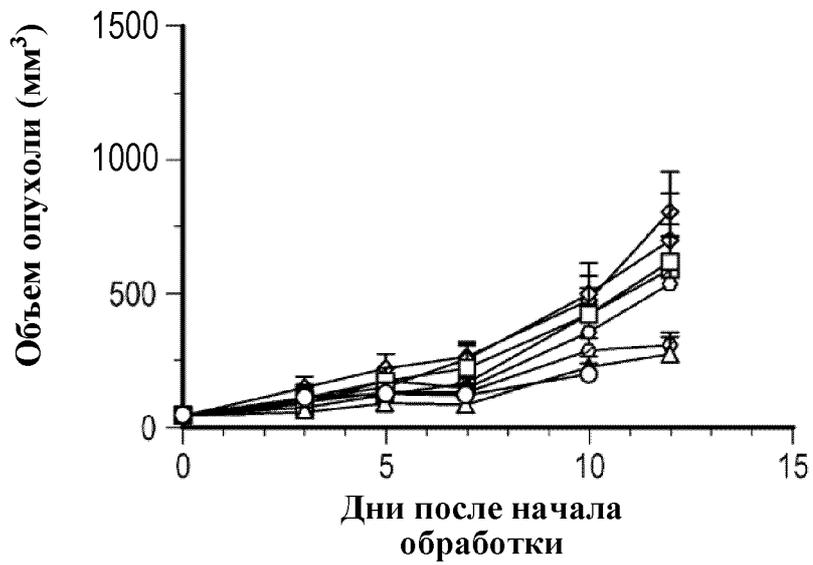
ФИГ. 36А

- АК253 в очень низкой дозе
- АК168 в высокой дозе
- ▣— АК252 в высокой дозе
- △— АК209 в высокой дозе
- ▲— АК438 в высокой дозе
- АК471 в высокой дозе
- ◇— АК211 в высокой дозе
- ◇— АК443 в высокой дозе

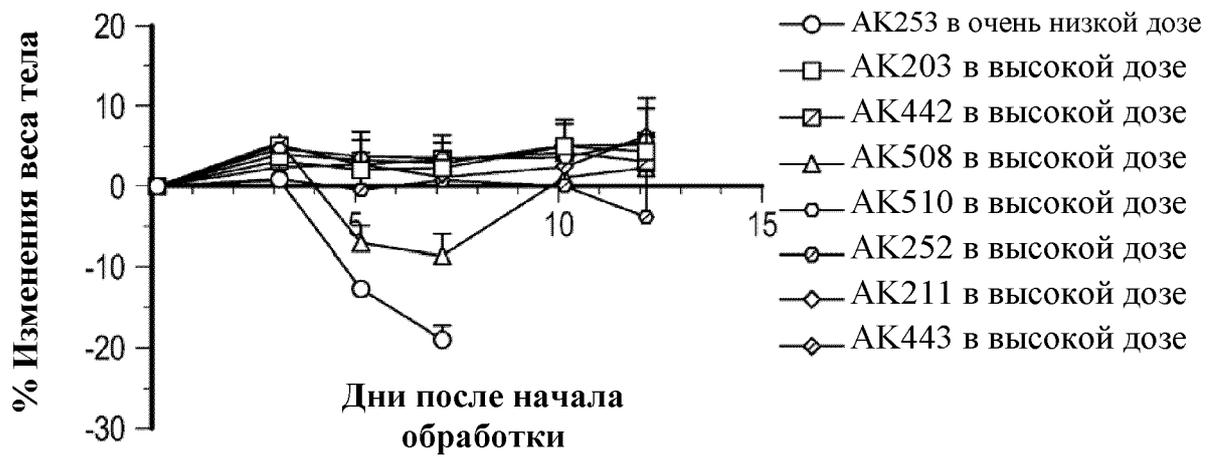


ФИГ. 36В



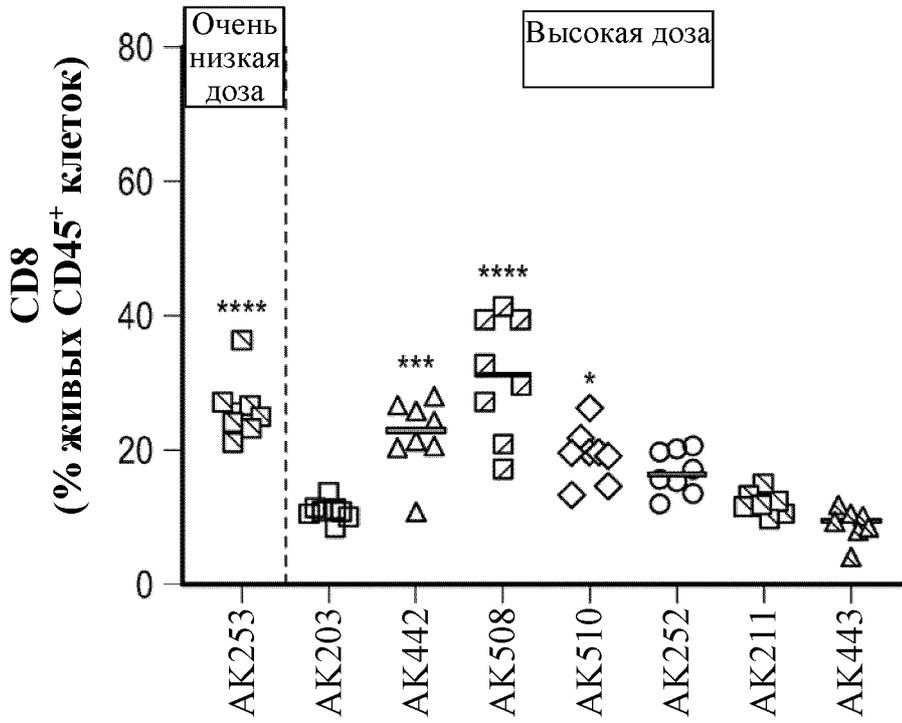


ФИГ. 38А



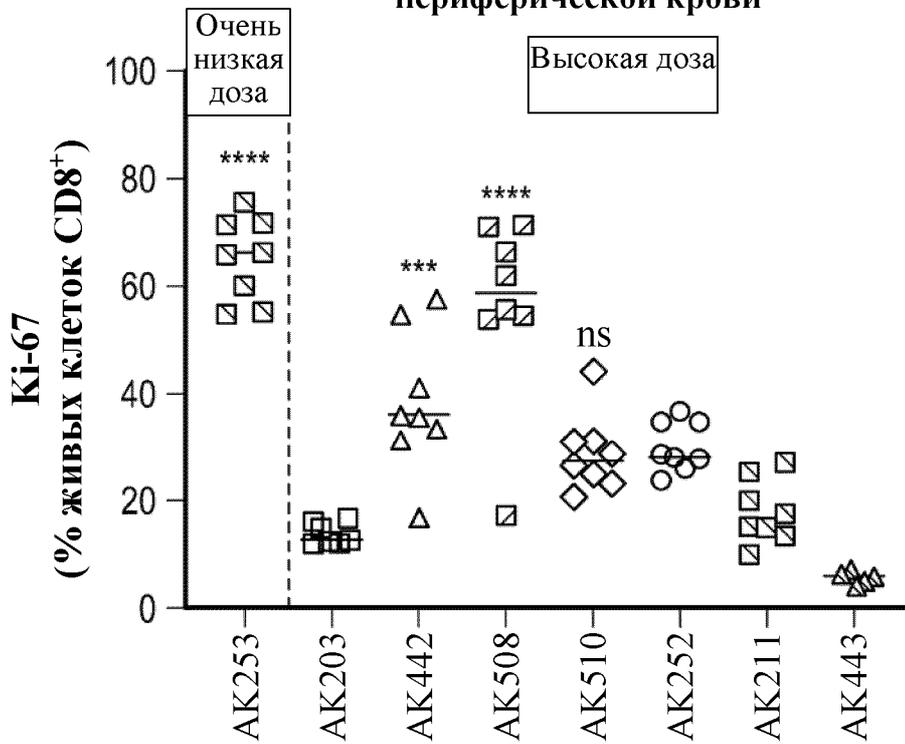
ФИГ. 38В

**CD8+ Т-клетки  
периферической крови**



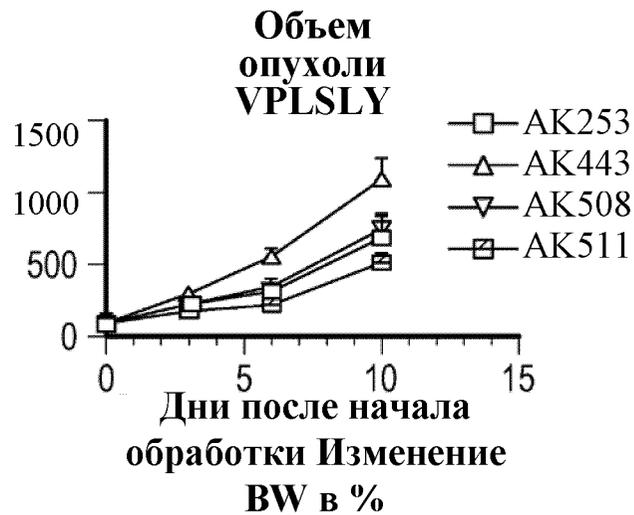
**ФИГ. 39А**

**Пролиферация CD8 в  
периферической крови**



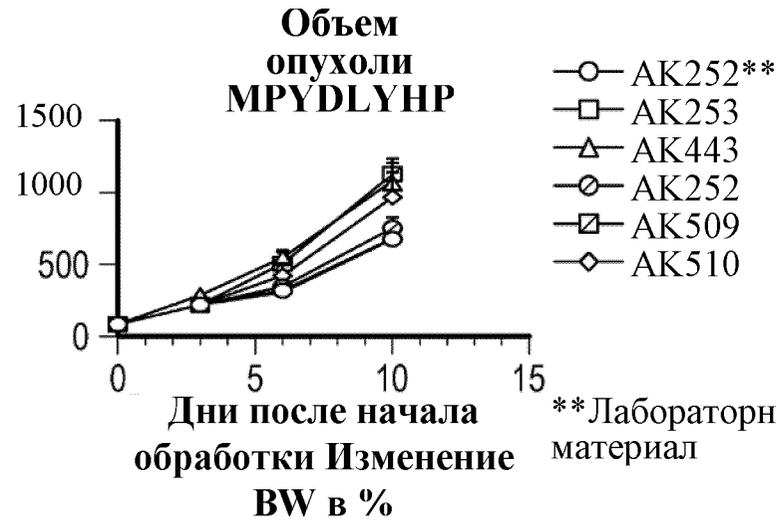
**ФИГ. 39В**

Объем опухоли (мм<sup>3</sup> ± SEM)



ФИГ. 40А

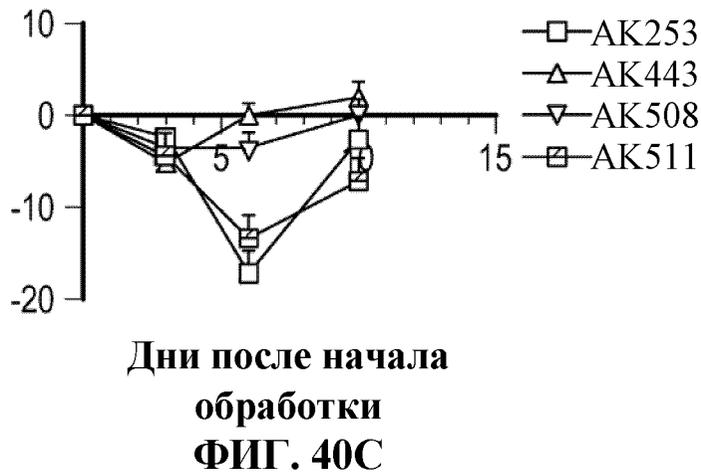
Объем опухоли (мм<sup>3</sup> ± SEM)



\*\*Лабораторный материал

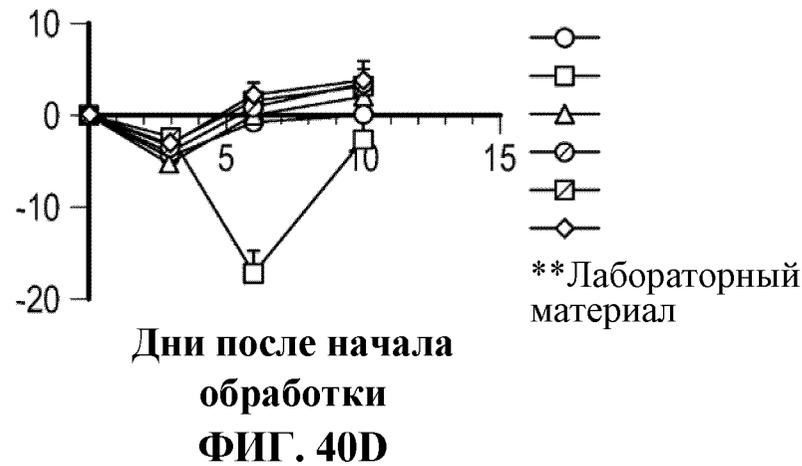
ФИГ. 40В

Изменение веса тела в %



ФИГ. 40С

Изменение веса тела в %

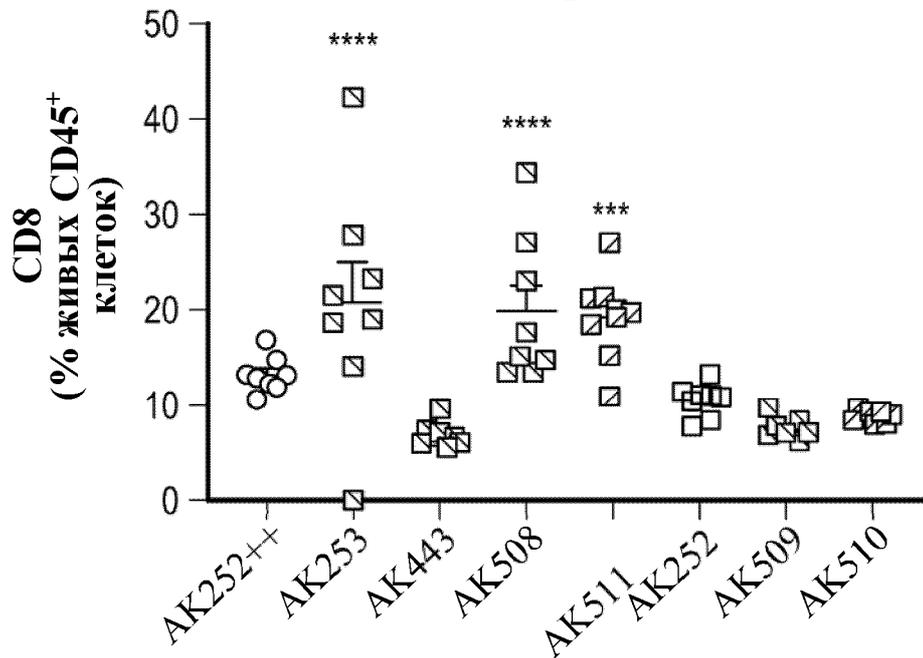


\*\*Лабораторный материал

ФИГ. 40D

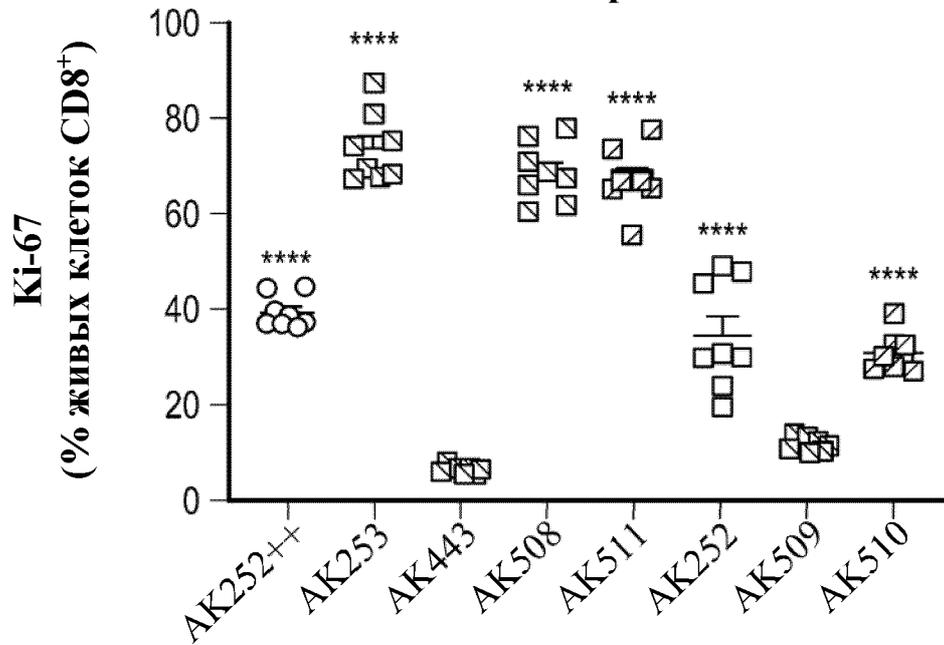
59/65

**CD8 Т-клетка  
периферической  
крови**

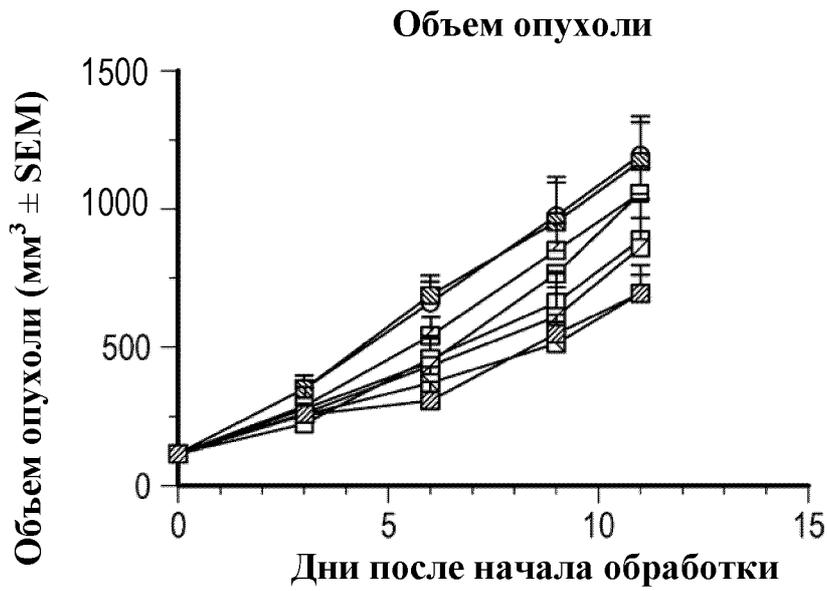


**ФИГ. 41А**

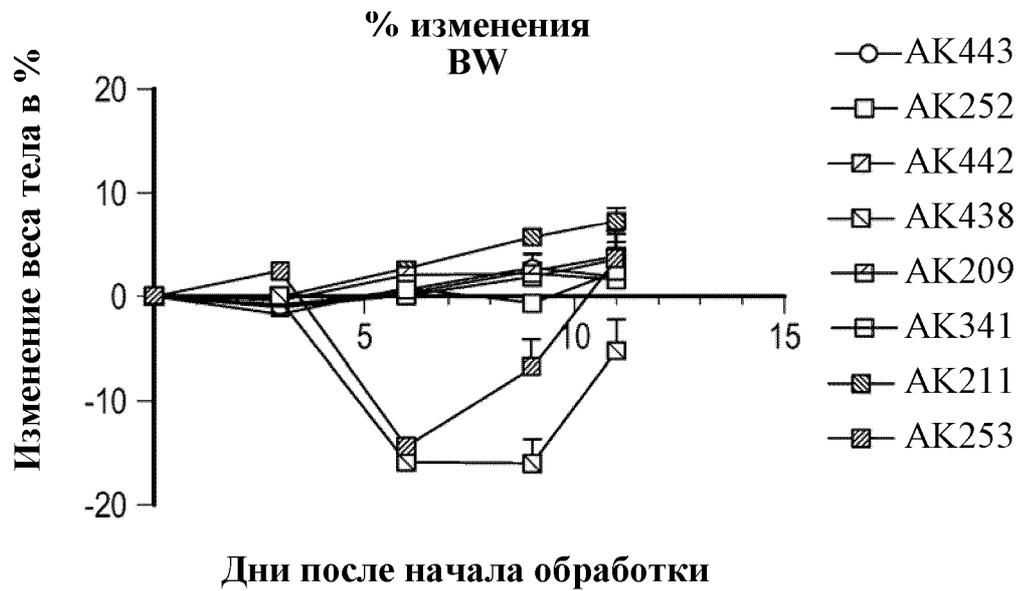
**Пролиферация CD8  
в периферической  
крови**



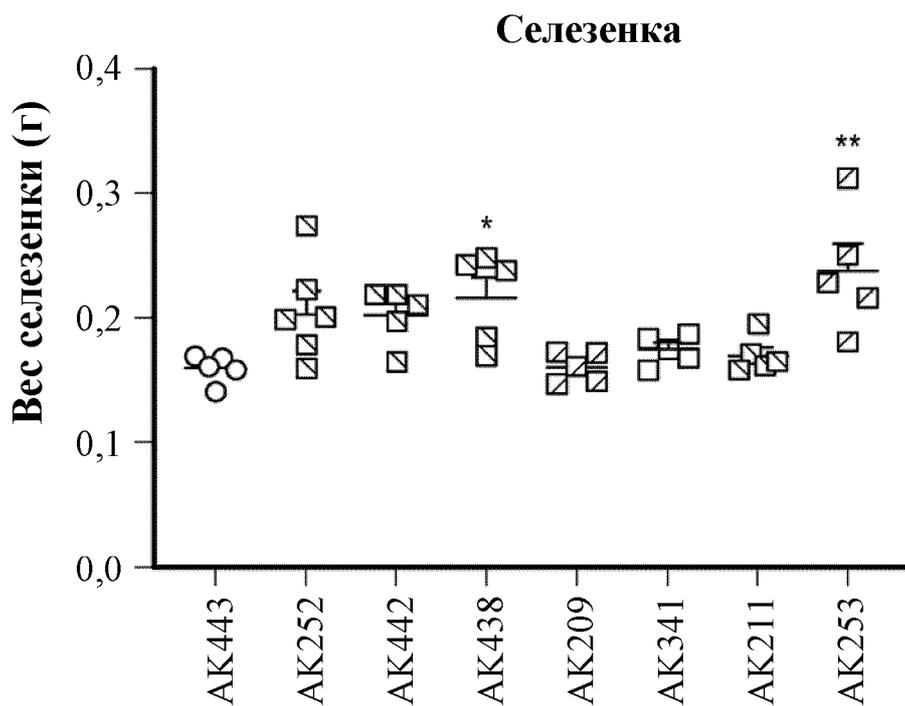
**ФИГ. 41В**



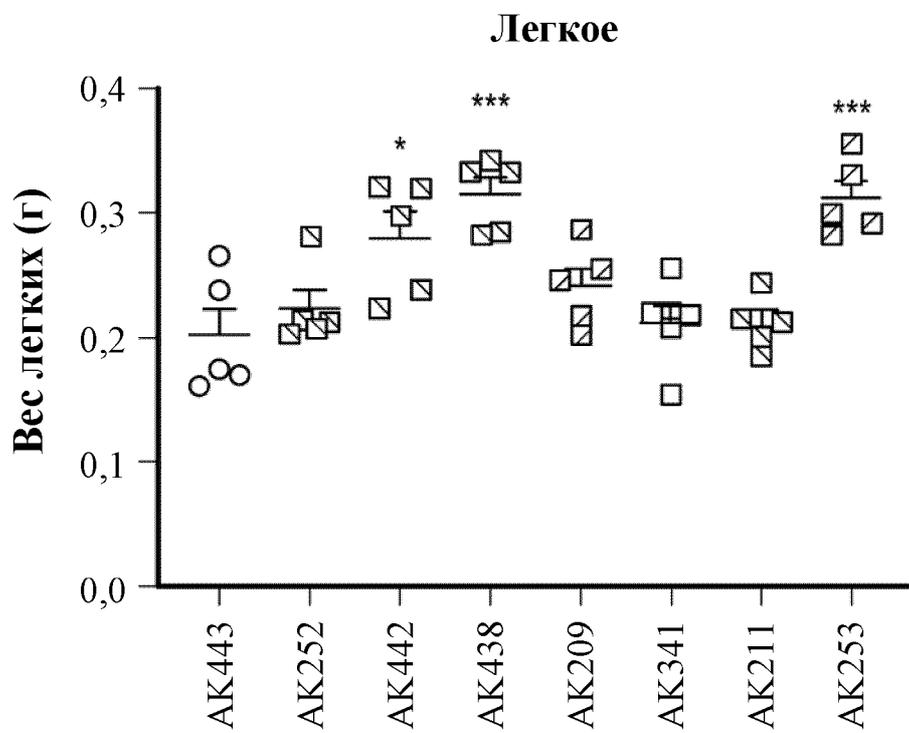
ФИГ. 42А



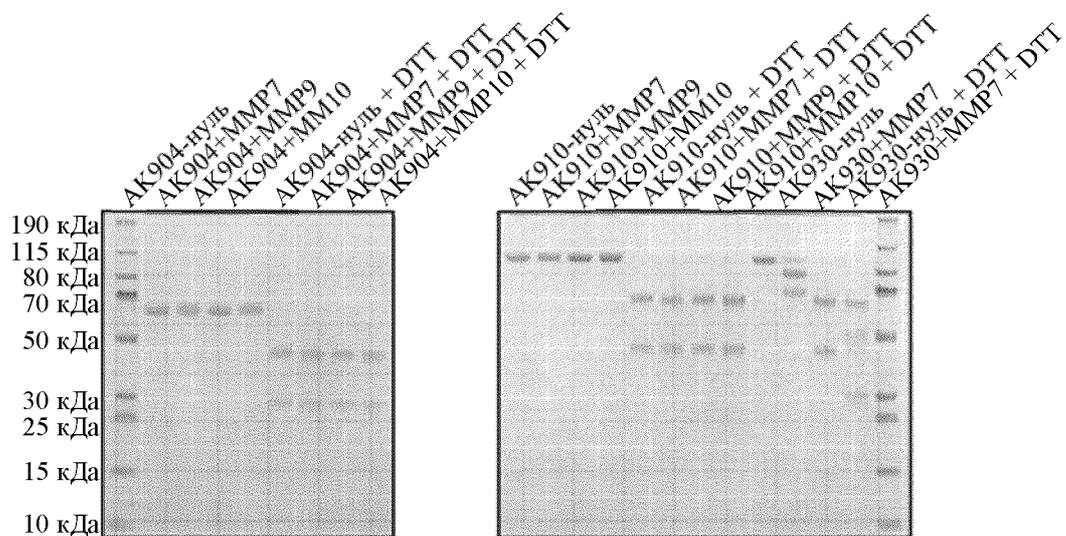
ФИГ. 42В



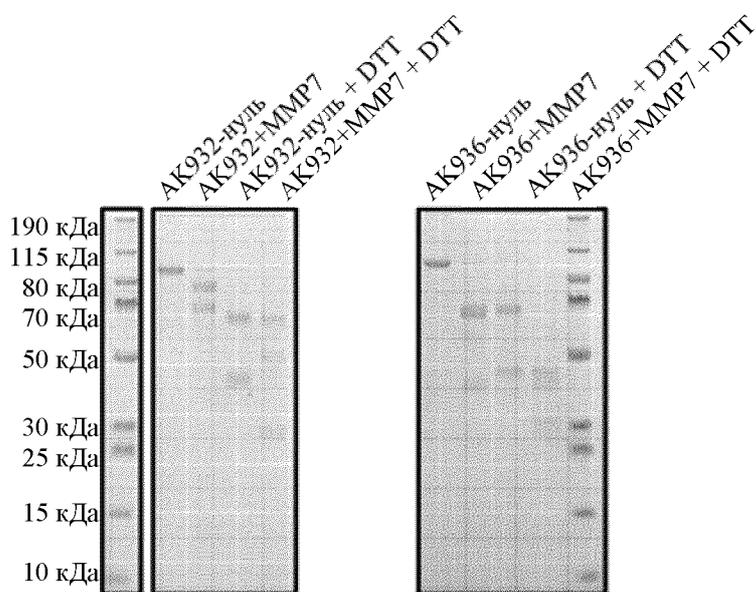
ФИГ. 43А



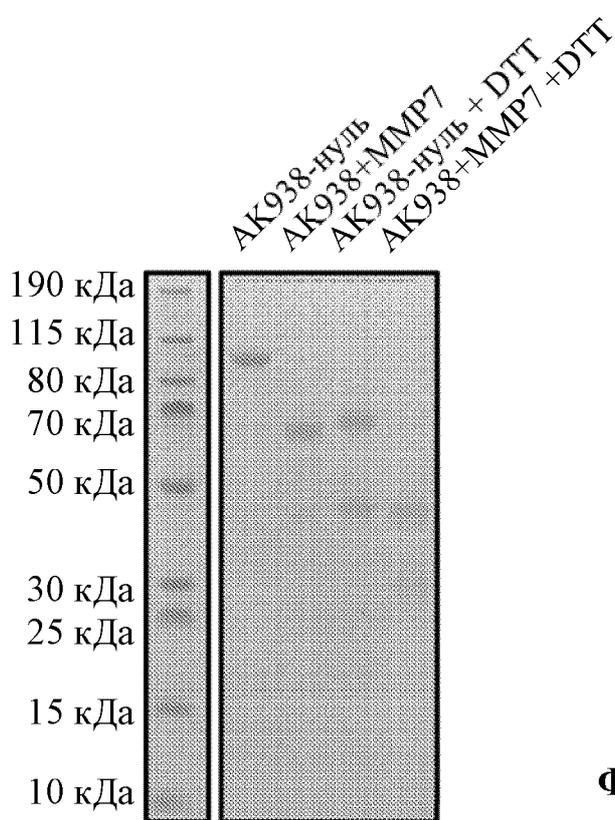
ФИГ. 43В



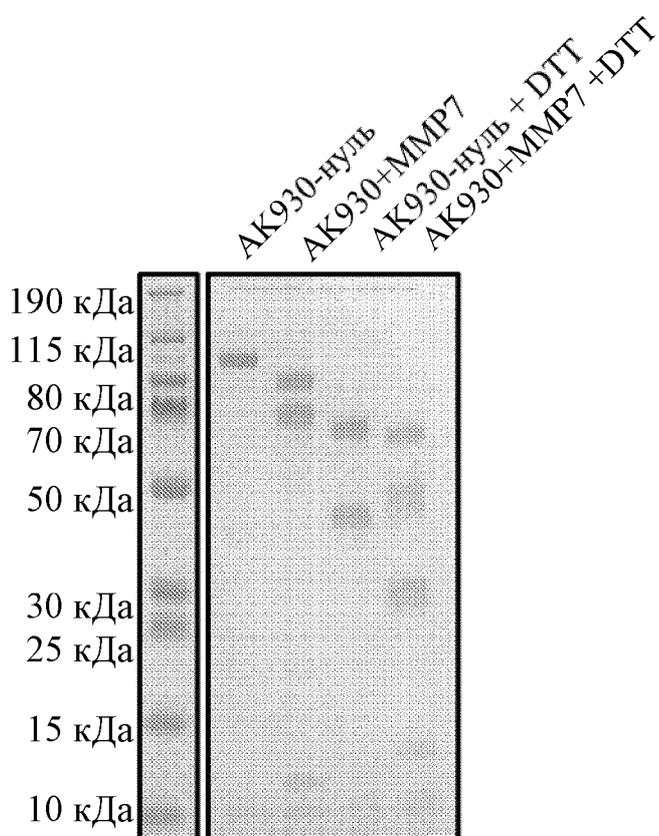
ФИГ. 44А



ФИГ. 44В

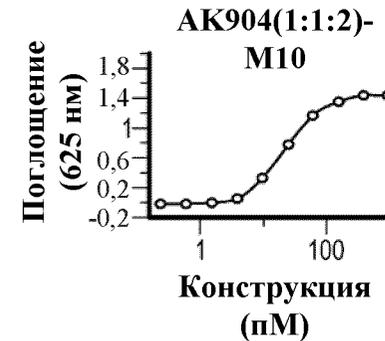
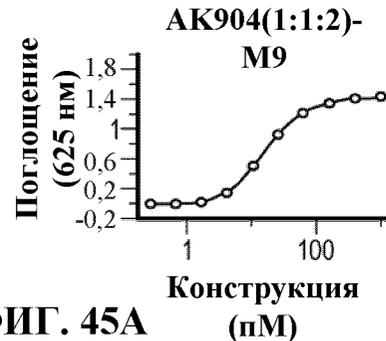
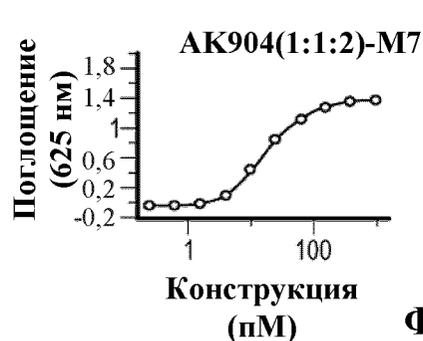
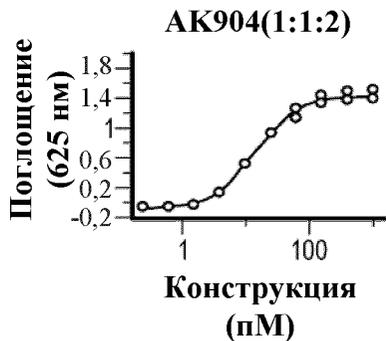


**ФИГ. 44С**

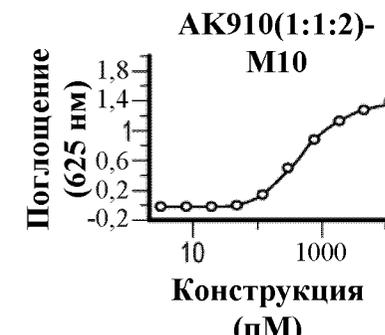
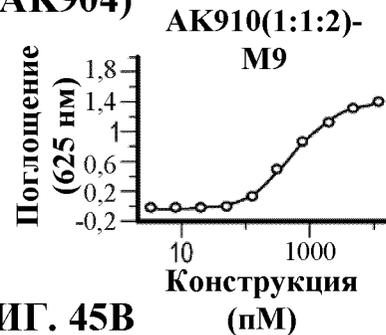
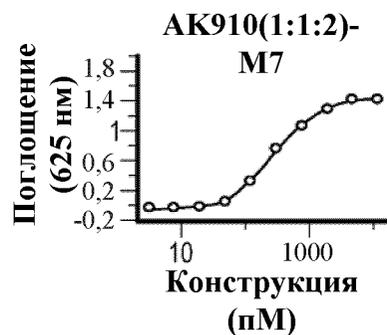
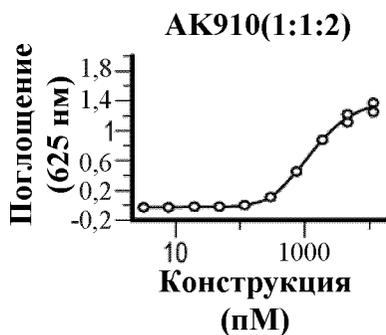


**ФИГ. 44D**

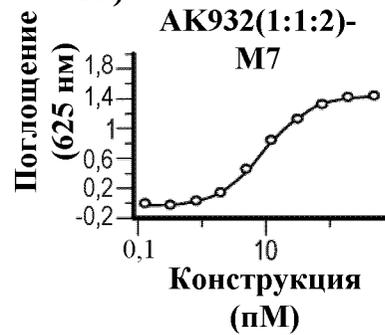
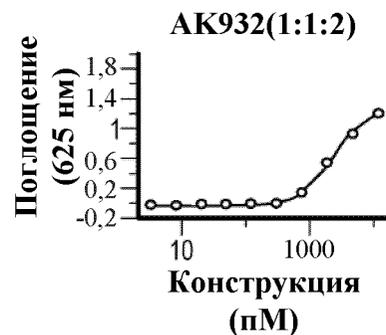
Процедуру расщепления  
конструкции осуществляли в  
течение 36 ч



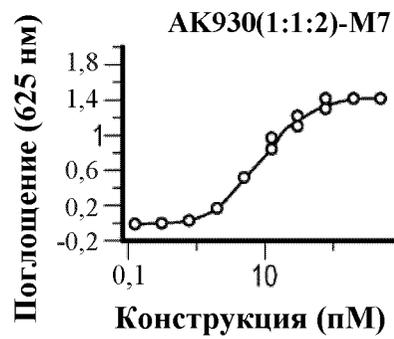
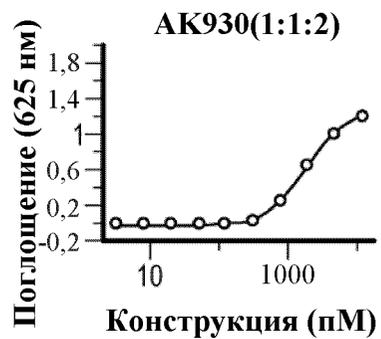
ФИГ. 45А  
(AK904)



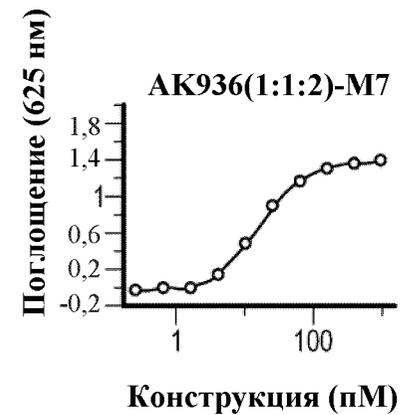
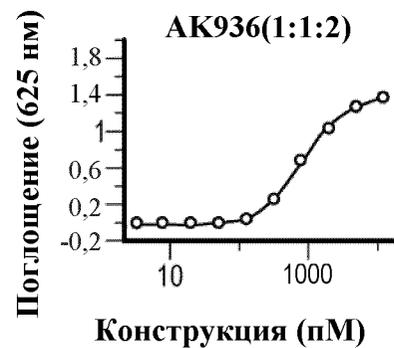
ФИГ. 45В  
(AK910)



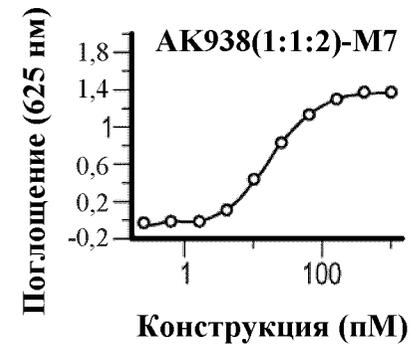
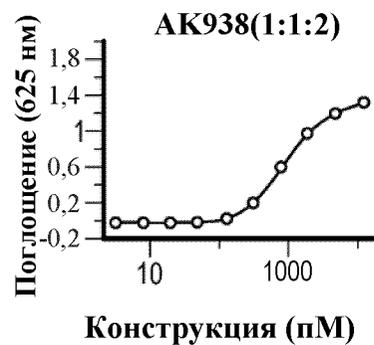
ФИГ. 45С (AK932)



**ФИГ. 45F (AK930)**



**ФИГ. 45D (AK936)**



**ФИГ. 45E (AK938)**