(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292799 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.06

(22) Дата подачи заявки
2021.03.31

(51) Int. Cl. ***A61P 35/00*** (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)

(54) МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ IL-15 И ПРОДУКТЫ ИХ РАСЩЕПЛЕНИЯ

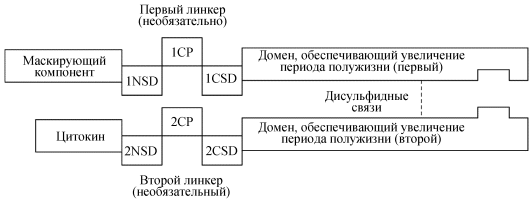
(31) **63/003,845; 63/113,751; 63/118,582**
(32) **2020.04.01; 2020.11.13; 2020.11.25**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/025100**
(87) **WO 2021/202673 2021.10.07**
(88) **2021.11.04**

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

(72) Изобретатель:
Розенфельд Рафаэль, Эскиосак Угур, Цю Хуавэй, Джонсон Паркер, Дженкинс Курт Аллен, Педерцоли-Рибель Магали, Томар Дхирадж Сингх, О'Доннелл Ребека Кей (US)

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

(57) Изобретение относится к маскированным цитокинам IL-15, содержащим цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, маскирующий компонент и протеолитически расщепляемый линкер. Маскирующий компонент маскирует цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент с обеспечением таким образом снижения или предупреждения связывания IL-цитокина или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, однако после протеолитического расщепления расщепляемого линкера в целевом сайте цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент становятся активированными, что делает их способными или более способными связываться с их когнатным рецептором.



202292799 A1

202292799 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575748EA/030

МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ IL-15 И ПРОДУКТЫ ИХ РАСЩЕПЛЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США под серийным № 63/003845, поданной 1 апреля 2020 года; № 63/113751, поданной 13 ноября 2020 года; и №63/118582, 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: 737762002940SEQLIST.TXT, дата записи: 25 марта 2021 года, размер: 2000 Кб).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к маскированным цитокинам IL-15 и способам, связанным с их применением и изготовлением. Настоящее изобретение также относится к продуктам расщепления указанных маскированных цитокинов IL-15 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 цитокинов, которые будут эффективно нацеливаться на опухоли, без побочных эффектов, ассоциированных с активацией иммунной системы. В данном документе предусмотрены маскированные цитокины IL-15, продукты расщепления указанных маскированных цитокинов IL-15 и композиции на их основе, а также способы их применения для удовлетворения данной потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Раскрытое изобретение относится к цитокинам IL-15 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-15 или его функционального фрагмента. Цитокины IL-15 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 предупреждает связывание цитокина IL-15 или его функционального фрагмента с его когнатным рецептором. После протеолитического расщепления расщепляемого линкера в целевом сайте цитокин IL-15 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-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-расщепляемый L1-C** C’,

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-SD1-CP-SD2-C** C’,

где CP представляет собой расщепляемый пептид, SD1 представляет собой первый

спейсерный домен, и SD2 представляет собой второй спейсерный домен.

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

В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-18 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 24-32.

В некоторых вариантах осуществления длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 35-40.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL1** C',

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL2-нерасщепляемый L2-MM-[«домен IL-15Rα»]-SD1-CP-SD2-C** C',

где «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL1** C',

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL2-нерасщепляемый L2-MM-SD1-CP-SD2-[«домен IL-15Rα»]-C** C',

где «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» предусматривает домен sushi sIL-15Rα дикого типа или варианта sIL-15Rα.

В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα или ее фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 55, 56, 57 и 58.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα

содержит аминокислотную замену R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах

осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q. (См. SEQ ID NO: 172, 173, 174, 175 и 176.)

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL2-расщепляемый L2-C** C',

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-SD1-CP-SD2-C** C',

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

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

В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-18 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 24-32.

В некоторых вариантах осуществления длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 35-40.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин дополнительно предусматривает третью полипептидную цепь, содержащую

N' домен IL-15Rα C',

где «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, и при этом «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 (C).

В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь дополнительно содержит домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, который ковалентно присоединен к C'-концу цитокина IL-15 или его фрагмента таким образом, что первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-SD1-CP-SD2 -C-[«домен IL-15Rα»]** C',

где домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-[«домен IL-15Rα»]-SD1-CP-SD2-C** C',

где домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» предусматривает домен sushi sIL-15Rα дикого типа или варианта sIL-15Rα.

В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα или ее фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 55, 56, 57 и 58.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα

содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q. (См. SEQ ID NO: 172, 173, 174, 175 и 176.)

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

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

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1-расщепляемый L1-MM** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-C** C’,

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-SD1-CP-SD2-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-C** C’,

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

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин дополнительно предусматривает третью полипептидную цепь, содержащую

N’ домен IL-15Rα C’,

где «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, и при этом «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 (C).

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

В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-18 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 24-32.

В некоторых вариантах осуществления длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 35-40.

В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера составляет 18-22 аминокислоты.

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

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его фрагмент содержат SEQ ID NO: 2 или ее функциональный фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую по меньшей мере одну аминокислотную модификацию по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен в положениях D22, E46, E53 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен в положениях D22, E46, E53, N71, N79 или N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71 и N79 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления при этом цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления при этом цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N79 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления при этом цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71, N79 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат дополнительную мутацию в положении N71.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат дополнительную мутацию в положении S73.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат дополнительную мутацию в одном или более из аминокислотных положений N72, N79, V80, T81 и N112.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-SD1-CP-SD2 -[N’-концевой домен C]-[«домен IL-15Rα»]-[C’-концевой домен C]** C’,

где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат N’-концевой домен и C’-концевой домен, и при этом домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, фланкированные с одной из сторон нерасщепляемым «линкером субъединицы α».

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

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

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

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

В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1)

составляет 3-18 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 24-32.

В некоторых вариантах осуществления длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 35-40.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» предусматривает домен sushi sIL-15Rα дикого типа или варианта sIL-15Rα.

В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα или ее фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 55, 56, 57 и 58.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления

IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q. (См. SEQ ID NO: 172, 173, 174, 175 и 176.)

В некоторых вариантах осуществления N'-концевой домен и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен в положениях D22, E46, E53 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления N'-концевой домен и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат дополнительную мутацию в положении N71.

В некоторых вариантах осуществления N'-концевой домен и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат дополнительную мутацию в положении S73.

В некоторых вариантах осуществления N'-концевой домен и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат дополнительную мутацию в

одном или более из аминокислотных положений N72, N79, V80, T81 и N112.

В некоторых вариантах осуществления N'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и C'-концевой домен цитокина IL-115 или его функционального фрагмента содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит последовательность под SEQ ID NO: 155.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид в пределах протеолитически расщепляемого линкера содержит последовательность под SEQ ID NO: 156.

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 при этом CP имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 155.

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 при этом CP имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 156.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 41-54, 162, 163, 164, 165, 166 или 167.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 41-54, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170 или 171.

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

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 первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64.

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: 65, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 66.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит IL-15Rβ или ее фрагмент или вариант.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену в положении C122.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену C122S.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену в положении C168.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену C168S.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену в положениях C122 и C168.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N' HL1-нерасщепляемый L1-MM C',

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N' HL2-расщепляемый L2-C C',

и третью полипептидную цепь, содержащую

N' домен IL-15Rα C',

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида,

при этом «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, и «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N' HL1-нерасщепляемый L1-MM C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' HL2-SD1-CP-SD2 -C C',

и третья полипептидная цепь содержит

N' домен IL-15Rα C',

где CP представляет собой расщепляемый пептид, SD1 представляет собой первый спейсерный домен, SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N' HL1-расщепляемый L1-MM C',

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N' HL2-нерасщепляемый L2-C C',

и третью полипептидную цепь, содержащую

N' домен IL-15Rα C',

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида,

при этом «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, и «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N' HL1-SD1-CP-SD2 -MM C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' HL2-нерасщепляемый L2-C C',

и третья полипептидная цепь содержит

N' домен IL-15Rα C',

где CP представляет собой расщепляемый пептид, SD1 представляет собой первый спейсерный домен, SD2 представляет собой второй спейсерный домен, и «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» только нековалентно связан с цитокином IL-15, т. е. между второй и третьей полипептидными цепями отсутствуют ковалентные связи.

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

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит IL-15Rβ или ее фрагмент или вариант.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177.

В некоторых вариантах осуществления вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 183.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую

аминокислотную замену N71Q и N79Q по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 130.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» предусматривает домен sushi sIL-15Rα дикого типа или его вариант.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 68, и вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177, и вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193.

В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177, и вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где указанный продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, получаемые посредством протеолитического расщепления расщепляемого пептида в маскированном цитокине IL-15, описанном в данном документе.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит полипептид, содержащий

PCP-SD-C,

где PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида; SD представляет собой спейсерный домен, и C представляет собой цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления SD представляет собой SD2, описанный в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый пептид описан в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его фрагмент описаны в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления дополнительно содержит домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα или ее фрагмент нековалентно связаны с цитокином IL-15 (C).

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит

PCP-SD-[«домен IL-15Rα»]-C.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит

PCP-SD-C-[«домен IL-15Rα»].

В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα или ее фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 55, 56, 57 и 58.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q. (См. SEQ ID NO: 172, 173, 174, 175 и 176.)

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит

PCP-SD2 - [N'-концевой домен C]-[«домен IL-15Rα»]-[C'-концевой домен C],

где домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, фланкированные с одной из сторон нерасщепляемым «линкером субъединицы α».

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления предусматривает белковый гетеродимер, содержащий

первую полипептидную цепь, содержащую

HL1-SD-PCP,

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, содержащий

HL2-L2-C,

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; L2 представляет собой линкер, и C представляет собой цитокин IL-15 или его

функциональный фрагмент; и

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

В некоторых вариантах осуществления SD представляет собой SD1, описанный в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый пептид описан в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его фрагмент описаны в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, описаны в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер L2 описан в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления дополнительно содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, нековалентно связанные с цитокином IL-15 (C).

В данном документе предусмотрен продукт расщепления, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125,126, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142 и 143, и 144-147, и 199-228, и 307.

В данном документе предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая маскированный цитокин IL-15, описанный в данном документе.

В данном документе предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая одну из цепей маскированного цитокина IL-15, описанного 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-15, описанный в данном документе.

В данном документе предусмотрен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую одну из цепей маскированного цитокина IL-15, 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 HEK. В другом варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку CHO.

В данном документе предусмотрена композиция, содержащая маскированный цитокин IL-15, описанный в данном документе.

В данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая маскированный цитокин IL-15, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для инъекций и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкость и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.

В данном документе предусмотрен набор, содержащий маскированный цитокин IL-15, описанный в данном документе, или композицию, описанную в данном документе, или фармацевтическую композицию, описанную в данном документе.

В данном документе предусмотрен способ получения маскированного цитокина IL-15, описанного в данном документе, включающий культивирование клетки-хозяина, описанной в данном документе, в условиях, обеспечивающих получение маскированного цитокина IL-15.

В данном документе предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая продукт расщепления, описанный в данном документе.

В данном документе предусмотрена композиция, содержащая продукт расщепления, описанный в данном документе.

В данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая продукт расщепления, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-15, 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-15, 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-15, 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 некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин IL-15, описанный в данном документе, для применения в лечении или предупреждении рака.

В данном документе предусмотрен маскированный IL-15, описанный в данном документе, для применения в способе лечения или предупреждения рака, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-15, где маскированный цитокин протеолитически расщепляется *in vivo* с получением продукта расщепления, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

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.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

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 C-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 C-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 C-концевой спейсерный домен («1CSD»), и второй линкер, который предусматривает второй расщепляемый пептид («2CP»), второй N-концевой спейсерный домен («2NSD») и второй C-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-В** показаны иллюстративные варианты осуществления маскированного цитокина IL-2. Расщепление протеазой обеспечивает высвобождение маскирующего компонента (например, IL-2Rβ, 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. 5A-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. 5A** показано взаимодействие между AK168 и CD25-Fc, на **ФИГ. 5B** показано взаимодействие между AK168, активированным с помощью MMP, и CD25-Fc, и на **ФИГ.5C** 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 (ka), константы диссоциации (kd), равновесной константы диссоциации (KD), а также значения Chi2 и U-значения для каждого взаимодействия.

На **ФИГ. 6A-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. 6A** показано взаимодействие между AK111 и CD122-Fc, на **ФИГ. 6B** показано взаимодействие между AK111, активированным протеазой, и CD122-Fc, и на **ФИГ. 6C** 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 (ka), константы диссоциации (kd), равновесной константы диссоциации (KD), а также значения Chi2 и U-значения для каждого взаимодействия.

На **ФИГ. 7A** показан иллюстративный вариант осуществления маскированных цитокинов до (слева) и после (справа) расщепления протеазой, как, например, в микроокружении опухоли. На **ФИГ. 7B** 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. 8A-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. 8A**), AK032 (**ФИГ. 8B**), AK035 (**ФИГ.8C**) или AK041 (**ФИГ. 8D**).

На **ФИГ. 9A-9C** показана активация STAT5 (%) в PBMC, обработанных конструкцией AK081 или 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 (**ФИГ. 9A**), CD8+ Т-клеток (**ФИГ. 9C**) и CD4+ Т-клеток (**ФИГ. 9B**).

На **ФИГ. 10A-10D** показаны результаты исследований активации STAT5 на PBMC с применением конструкций AK081 и AK111, 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, AK081 и AK111. Результаты активации STAT5 (%) показаны для CD4+FoxP3+CD25+ клеток (**ФИГ. 10A**), CD8+ клеток (**ФИГ. 10B**) и CD4+FoxP3-CD25- клеток (**ФИГ. 10C**). На **ФИГ. 10D** представлена EC50 (пМ) и данные по кратности изменения для конструкций AK081, AK111, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На **ФИГ. 11A-11D** показаны результаты исследований активации STAT5 на PBMC с применением конструкций AK167 и AK168, 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, AK167 и AK168. Активация STAT5 (%) показана для CD4+FoxP3+CD25+ клеток (**ФИГ. 11A**), CD8+ клеток (**ФИГ. 11B**) и CD4+FoxP3-CD25- клеток (**ФИГ. 11C**). На **ФИГ. 11D** представлена EC50 (пМ) и данные по кратности изменения для конструкций AK167 и AK168, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На **ФИГ. 12A-12D** показана активация STAT5 (%) на PBMC, обработанных конструкцией AK165 или AK166, 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. 12A, также применимы для **ФИГ. 12B**, и обозначения, показанные на **ФИГ. 12C**, также применимы **для ФИГ. 12D**. Активация STAT5 (%) показана для регуляторных CD4+FoxP3+ Т-клеток (**ФИГ. 12A**), хелперных CD4+FoxP3- Т-клеток (**ФИГ. 12B**), цитотоксических CD8+ Т-клеток (**ФИГ. 12C**) и CD56+ NK-клеток (**ФИГ. 12D**).

На **ФИГ. 13A-13C** показана активация STAT5 (%) на PBMC, обработанных конструкцией AK109 или AK110, или изотипическим контролем, или контролем, представляющим собой IL-2-Fc, которые предварительно подвергались (+ MMP10) или не подвергались воздействию протеазы MMP10. Обозначения, показанные на **ФИГ. 12B**, также применимы для **ФИГ. 13A**. Активация STAT5 (%) показана для NK-клеток (**ФИГ. 13A**), CD8 клеток (**ФИГ. 13B**) и CD4 клеток (**ФИГ. 13C**).

На **ФИГ. 14A-14D** показаны результаты исследований активации STAT5 на PBMC с применением конструкций AK211, AK235, AK253, AK306, AK310, AK314 и AK316, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. Активация STAT5 (%) показана для CD3+CD4+FoxP3+ клеток (**ФИГ. 14A**), CD3+CD4+FoxP3- клеток (**ФИГ. 14B**) и CD3+CD8+ клеток (**ФИГ. 14C**). На **ФИГ. 14D** представлены данные по EC50 для каждой из тестируемых конструкций, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На **ФИГ. 15A-15D** показаны результаты исследований активации STAT5 на PBMC с применением конструкций AK081, AK167, AK216, AK218, AK219, AK220 и AK223, которые были активированы протеазой, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. Активация STAT5 (%) показана для CD4+FoxP3+CD25+ регуляторных Т-клеток (**ФИГ. 15A**), CD4+FoxP3-CD25- клеток (**ФИГ. 15B**) и CD8+ клеток (**ФИГ. 15C**). На **ФИГ. 15D** представлены данные по EC50 для каждой из тестируемых конструкций, а также контроля,

представляющего собой rhIL-2.

На **ФИГ. 16A-16C** показана активация STAT5 (%) на PBMC, обработанных конструкцией AK081, AK189, AK190 или AK210 или контролем, представляющим собой антитело к RSV. Обозначения, показанные на **ФИГ. 16A**, также применимы для **ФИГ.16B** и **16C**. Активация STAT5 (%) показана для регуляторных Т-клеток (**ФИГ. 16A**), хелперных CD4 Т-клеток (**ФИГ. 16B**) и CD8 клеток (**ФИГ. 16C**).

На **ФИГ. 17A-17C** показана активация STAT5 (%) на PBMC, обработанных конструкцией AK167, AK191, AK192 или AK193 или контролем, представляющим собой антитело к RSV. Обозначения, показанные на **ФИГ. 17A**, также применимы для **ФИГ. 17B** и **17C**. Активация STAT5 (%) показана для регуляторных Т-клеток (**ФИГ. 17A**), хелперных CD4 Т-клеток (**ФИГ. 17B**) и CD8 клеток (**ФИГ. 17C**).

На **ФИГ. 18A-18D** показаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся на мышах, несущих опухоль, с применением конструкции AK032, AK081, AK111, AK167 или AK168 или контроля, представляющего собой антитело к RSV. На **ФИГ. 18A** представлено упрощенное изображение структуры каждой из тестируемых конструкций. На **ФИГ. 18B** показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IgG человека, на **ФИГ. 18C** 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. 19A-19D** показаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся на мышах, несущих опухоль, с применением конструкции AK167, AK191 AK197, AK203, AK209 или AK211 или контроля, представляющего собой антитело к RSV. На **ФИГ. 19A** представлено упрощенное изображение структуры каждой из тестируемых конструкций. На **ФИГ. 19B** показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IgG человека, на**ФИГ. 19C** 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 антитело к IG человека применяли в качестве антитела захвата.

На **ФИГ. 20A-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 AK032, AK081, AK111, AK167 или AK168 или контроля, представляющего собой IgG к RSV. Для ткани селезенки показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 20A**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 20B**), % NK-клеток среди CD3- клеток (**ФИГ. 20C**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 20D**). Для крови показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 20E**), % 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. 21A-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 AK167, AK168, AK191, AK197, AK203, AK209 или AK211 или контроля, представляющего собой IgG к RSV. Для ткани селезенки показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 21A**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 21B**), % NK-клеток среди CD3- клеток (**ФИГ. 21C**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 21D**). Для крови показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ.21E**), % 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. 22A-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 AK235, AK191, AK192, AK193, AK210, AK189, AK190 или AK211 или контроля, представляющего собой IgG к RSV. Для ткани селезенки показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 22A**), % CD4 среди CD3 клеток (**ФИГ. 22B**), % NK-клеток среди CD3- клеток (**ФИГ. 22C**), % FoxP3 среди CD4 клеток (**ФИГ. 22D**). Для крови показан % CD8 клеток среди CD3 клеток (**ФИГ. 22E**), % 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. 23A-23I** показаны результаты активации Т-клеток in vivo в селезенке, крови и опухоли при применении конструкции AK235, AK191, AK192, AK193, AK210, AK189, AK190 или AK211. Активацию Т-клеток измеряли в виде средней интенсивности флуоресценции (MFI) CD25 на CD8+ Т-клетках (**ФИГ. 23A; ФИГ. 23D; ФИГ. 23G**), CD4+ Т-клетках (**ФИГ. 23B; ФИГ. 23E; ФИГ. 23H**) или Foxp3+ клетках (**ФИГ. 23C; ФИГ. 23F; ФИГ. 23I**) в селезенке, крови и опухоли. Статистический анализ выполняли с применением однофакторного ANOVA при сравнении с нерасщепляемой конструкцией AK211.

На **ФИГ. 24A-24D** показаны результаты исследований, в ходе которых тестировали расщепление in vivo иллюстративных конструкций маскированного полипептида IL-2, - AK168 (последовательность расщепляемого пептида: MPYDLYHP; SEQ ID NO: 24) и AK209 (последовательность расщепляемого пептида: VPLSLY; SEQ ID NO: 28). На **ФИГ. 24E** показаны результаты фармакокинетического исследования общей концентрации IgG в плазме крови (мкг/мл) для общих уровней конструкций AK167, AK168 и AK209 и для уровней нерасщепленных форм каждой конструкции.

На **ФИГ. 25A-25D** показаны результаты исследования in vivo, в ходе которого оценивали транссудацию, с применением иллюстративной конструкции маскированного полипептида IL-2 AK111 или AK168, или конструкции немаскированного полипептида IL-2

AK081 или AK167, или контроля, представляющего собой антитело к RSV. На **ФИГ.25A** показана процентная доля (%) потери веса тела, и на **ФИГ. 25B, 25C** и **25D** показан вес в граммах для печени, легкого и селезенки соответственно для каждого.

На **ФИГ. 26A** и **26B** 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 AK081, AK111, AK167 или AK168 или контроля, представляющего собой антитело к RSV. Степень транссудации красителя в печень (**ФИГ. 26A**) и легкое (**ФИГ. 26B**) измеряли на основании поглощения при 650 нм.

На **ФИГ. 27A** и **27B** 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 AK081, AK111, AK167 или AK168 или контроля, представляющего собой антитело к RSV. Для каждого изображено среднее число мононуклеарных клеток в печени (**ФИГ. 27A**) и среднее число мононуклеарных клеток в легком (**ФИГ. 27B**).

На **ФИГ. 28A** и **28B** показаны результаты исследования с использованием модели с сингенной опухолью, в ходе которого оценивали объем опухоли и вес тела на протяжении курса обработки конструкцией AK032, AK081, AK111, AK167 или AK168 или контролем, представляющим собой антитело к RSV**. На ФИГ. 28A** показаны данные по объему опухоли на протяжении обработки, и на **ФИГ. 28B** показаны данные по процентной доле (%) изменения веса тела на протяжении курса обработки.

На **ФИГ. 29A и 29B** показано, что AK471 с мутацией I253A в FcRn индуцировала устойчивое размножение CD8 Т-клеток в микроокружении опухоли, оставаясь при этом неактивной по периферии.

На **ФИГ. 30A-30C** показано, что AK471 характеризуется незначительно более коротким периодом полужизни по сравнению с аглико-hIgG1.

На **ФИГ. 31A-31C** показано, что в случае AK471 отсутствует подтверждение расщепления или декапитации в плазме крови.

На **ФИГ. 32A и 32B** показаны результаты для примера 5.

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

На **ФИГ. 34A и 34B** показаны результаты для примера 6i. На **ФИГ. 35A и 35B** показаны результаты для примера 6ii. На **ФИГ. 36A и 36B** показаны результаты для примера 6iii. На **ФИГ. 37A и 37B** показаны результаты для примера 6iv. На **ФИГ. 38A и 38B** показаны результаты для примера 6v. На **ФИГ. 39A и 39B** показаны результаты для примера 6vi. На **ФИГ. 40A-40D** показаны результаты для примера 6vii. На **ФИГ. 41A и 41B** показаны результаты для примера 6viii. На **ФИГ. 42A и 42B** показаны результаты для примера 6ix. На **ФИГ. 43A и 43B** показаны результаты для примера 6x.

На **ФИГ. 44A и 44B** показаны результаты биологических анализов с использованием репортерного гена для иллюстративной конструкции маскированного полипептида IL-15, AK248, при наличии или отсутствии предшествующего воздействия активирующей

протеазой (+ MMP) или для rhIL-15 в качестве контроля. На **ФИГ. 44A** показаны результаты биологических анализов с использованием репортерного гена, полученные при использовании линии клеток HEK-Blue IL2 с репортерным геном, и на **ФИГ. 44B** показаны результаты биологических анализов с использованием репортерного гена, полученные при использовании биологического анализа IL-15 с использованием линии клеток CTLL2 мыши.

На **ФИГ. 45A и 45B** показаны результаты для примера 7.

На **ФИГ. 46A и 46B, ФИГ. 47A-47D, ФИГ. 48A-48D, ФИГ. 49A-49B, ФИГ. 50A-50D и ФИГ. 51A-51D** показаны результаты для примера 8.

На **ФИГ. 52A-52D** показаны результаты исследований, в ходе которых тестировали ответы CD8 Т-клеток и NK-клеток in vivo в модели на мышах B16F10, в селезенке и опухоли, с применением конструкции AK244, AK507 или XTX200. Для ткани селезенки показаны CD8 Т-клетки (**ФИГ. 52A**), NK-клетки (**ФИГ. 52B**). Для опухоли показаны CD8 Т-клетки (**ФИГ. 52C**), NK-клетки (**ФИГ. 52D**).

На **ФИГ. 53** показаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся на мышах, несущих опухоль, с применением конструкции AK244, AK507 и XTX200 в дозировках, составляющих 0,5 мг/кг, 1,5 мг/кг и 5,0 мг/кг. На **ФИГ. 53** показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл) определенные посредством выявления IgG человека.

На **ФИГ. 54A и 54B** показаны результаты исследования in vivo, в ходе которого оценивали вес селезенки и вес легкого, с применением иллюстративных конструкций AK244, AK507, AK443 и XTX200. На **ФИГ. 54A** показан вес селезенки в граммах (г). На **ФИГ. 54B** показан вес легкого в граммах (г).

На **ФИГ. 55A и 55B** показаны результаты исследования, в ходе которого оценивали эффект добавления маскирующего компонента к иллюстративным конструкциям IL-15, при применении AK507, AK564, AK595 и AK596. AK253 представляет собой IL-2, - немаскированный положительный контроль. На ФИГ. 55A показан эффект в отношении периода полужизни, измеренный в днях. На ФИГ. 55B показан эффект в отношении воздействия лекарственного средства, измеренный в мкг/мл в сутки.

На **ФИГ. 56A и 56B** показаны результаты исследования in vivo, в ходе которого оценивали процентную долю (%) потери веса тела при применении иллюстративных конструкций нерасщепляемого маскированного IL-15, - AK564 и AK596, конструкций немаскированного IL-15, - AK507 и AK595, а также XTX200 и среды-носителя в качестве контролей. На **ФИГ. 56A** показана процентная доля (%) потери веса тела для конструкций AK507 и AK564, которые содержат домен IL-15 дикого типа. На **ФИГ. 56B** показана процентная доля (%) потери веса тела для конструкций AK595 и AK596, которые содержат одиночную мутацию (N71Q) в домене IL-15.

На **ФИГ. 57A и 57B** показаны результаты исследования in vivo, в ходе которого оценивали % Treg (среди CD4+) и % CD8+ (среди CD45+) в опухоли при применении иллюстративных конструкций нерасщепляемого маскированного IL-15, - AK564 и AK596, конструкций немаскированного IL-15, - AK507 и AK595, а также AK253 и среды-носителя

в качестве контролей. На **ФИГ. 57A** показан % Treg. На **ФИГ. 57B** показан % CD8+.

На **ФИГ. 58** показаны результаты исследования in vivo, в ходе которого оценивали соотношение CD8:Treg в опухоли при применении иллюстративных конструкций нерасщепляемого маскированного IL-15, - AK564 или AK596, конструкций немаскированного IL-15, - AK507 или AK595, а также AK253 и среды-носителя в качестве контролей.

На **ФИГ. 59** показаны результаты исследования in vivo, в ходе которого оценивали % NK-клеток (среди CD45+) в опухоли при применении иллюстративных конструкций нерасщепляемого маскированного IL-15, - AK564 или AK596, конструкций немаскированного IL-15, - AK507 или AK595, а также AK253 и среды-носителя в качестве контролей.

На **ФИГ. 60A и 60B** показаны результаты исследования in vivo, в ходе которого оценивали % Ki-67+ NK-клеток и % ICOS+ NK-клеток в опухоли при применении иллюстративных конструкций нерасщепляемого маскированного IL-15, - AK564 или AK596, конструкций немаскированного IL-15, - AK507 или AK595, а также AK253 и среды-носителя в качестве контролей. На **ФИГ. 60A** показаны результаты для % Ki-67+ NK-клеток. На **ФИГ. 60B** показаны результаты для %ICOS+ NK-клеток.

На **ФИГ. 61A-61D** показаны результаты исследования in vivo, в ходе которого оценивали % Ki-67+ Treg, % Ki-67+ Tconv, % Ki-67+ CD8+ и % Ki-67+ NK-клеток в опухоли при применении иллюстративных конструкций нерасщепляемого маскированного IL-15, - AK564 или AK596, конструкций немаскированного IL-15, - AK507 или AK595, а также AK253 и среды-носителя в качестве контролей. На **ФИГ. 61A** показаны результаты для % Ki-67+ Treg. На **ФИГ. 61B** показаны результаты для % Ki-67+ Tconv. **На ФИГ. 61C** показаны результаты для % Ki-67+ CD8+. На **ФИГ. 61D** показаны результаты для % Ki-67+ NK-клеток.

На **ФИГ. 62** показаны результаты анализа методом SDS-PAGE, полученные **при применении** AK564, AK596, AK906, AK907, AK908, AK909, AK910 и AK911 в виде изображений геля.

На **ФИГ. 63** показаны результаты биологического анализа с использованием HEK-Blue IL-2, который применяли для тестирования активации конструкций маскированного и немаскированного IL-15 в клетках CHO-K1.

На **ФИГ. 64A-64D** и **ФИГ. 65A-65J** показаны результаты SDS-PAGE и биологического анализа с использованием HEK-Blue IL-2, полученные при применении иллюстративных конструкций IL-15, - AK904 и AK910, которые не предусматривают пептидный субстрат, AK929, AK935, AK931, AK937, AK934, AK933, AK939 и AK940, которые предусматривают пептидный субстрат. На **ФИГ. 64A-64D** показаны результаты SDS-PAGE, представляющие собой изображения геля. На **ФИГ. 65A-65J** показаны результаты биологического анализа с использованием HEK-Blue IL-2.

На **ФИГ. 66A-66D** и **ФИГ. 67A-67F** показаны результаты SDS-PAGE и биологического анализа с использованием HEK-Blue IL-2, полученные при применении

иллюстративных конструкций IL-15, - AK904 и AK910, которые не предусматривают пептидный субстрат, и конструкций AK932, AK938, AK930 и AK936, которые предусматривают пептидный субстрат. На **ФИГ. 66A-66D** показаны результаты SDS-PAGE, представляющие собой изображения геля. На **ФИГ. 67A-67F** показаны результаты биологического анализа с использованием HEK-Blue IL-2.

На **ФИГ. 68A-68D** и **69A-69D** показаны результаты исследований методом SPR из примера 16 при применении иллюстративных конструкций rhIL-15, AK507, AK564 и AK564.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

С помощью применения маскирующего компонента системные побочные эффекты вводимого цитокина IL-15 или его функционального фрагмента можно уменьшить посредством препятствования способности цитокина IL-15 или его функционального фрагмента связываться с их когнатным рецептором.

Рецептор интерлейкина-15 представляет собой рецептор цитокина типа I, связывающий IL-15. Он состоит из субъединицы IL-15Rα и субъединиц β и γ, которые являются общими с рецептором IL-2 (цепь IL-2Rβ также называется CD122 и цепь IL-2Rγ также называется CD132). Общие субъединицы образуют основу для множества перекрывающихся биологических эффектов IL-15 и IL-2. IL-15Rα специфически связывает IL15 с очень высокой аффинностью и обладает способностью связывать IL-15 независимо от субъединиц β и γ. Используемый в данном документе термин «IL-15R» относится к высокоаффинному комплексу рецептора IL-15, который содержит три отдельных и нековалентно соединенных цепи: цепь IL-15Rα, цепь IL-2Rβ и цепь IL-2Rγ. IL-15 способен связываться с цепью IL-15Rα, с гетеродимером цепи IL-2Rβ и цепи IL-2Rγ, а также с цепью IL-15Rα в комбинации с цепью IL-2Rβ и цепью IL-2Rγ. В некоторых случаях термин также охватывает цепь IL-15Rα, цепь IL-2Rβ или цепь IL-2Rγ или их комбинации.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления используется маскирующий компонент, который снижает или предупреждает связывание цитокина IL-15 или его функционального фрагмента с IL-15Rα. Для дополнительного снижения системных эффектов в некоторых вариантах осуществления связывание цитокина IL-15 или его фрагмента с субъединицами IL-15Rβ и/или IL-15Rγ рецептора IL-15 также можно снижать или предупреждать с помощью маскирующего компонента в маскированном цитокине.

При маскировании цитокина IL-15 или его функционального фрагмента с применением линкера, который содержит протеолитически расщепляемый пептид, связывающая способность, которой препятствуют посредством применением маскирующего компонента, может восстанавливаться посредством расщепления расщепляемого пептида в микроокружении опухоли. Таким образом, предусмотренные в данном документе маскированные цитокины IL-15 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-15 или его функциональный фрагмент в форме продукта расщепления IL-15. Активация цитокина IL-15 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-15 по настоящему изобретению можно рассматривать как пролекарство.

Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-15, описанные в данном документе, демонстрируют различные предпочтительные свойства. Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-15, 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-15, 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-15, описанные в любой части данного документа, демонстрируют предпочтительное пролонгированное воздействие лекарственного средства. Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-15, описанные в данном документе, демонстрируют предпочтительную стабильность. Было обнаружено, что маскированные цитокины IL-15, описанные в данном документе, демонстрируют предпочтительную переносимость. Более того, было обнаружено, что маскированные цитокины IL-15, описанные в данном документе, демонстрируют предпочтительную активность.

1. МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ

В данном документе предусмотрены маскированные цитокины.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен маскированный цитокин IL-15, содержащий маскирующий компонент и цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, тем самым снижая или предупреждая связывание цитокина IL или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом и маскирующим компонентом присутствует протеолитически расщепляемый пептид.

1.1. «Линейные» маскированные цитокины

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-15 содержит маскирующий компонент и цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, соединенные в виде одной полипептидной цепи.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-15 предусматривает полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL-L2-C-L1-MM** C’,

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-15 предусматривает полипептидную цепь, содержащую

N' **HL-L2-MM-L1-C** C',

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом по меньшей мере первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент является таким, как описано в любой части данного документа.

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 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 образует с ним димер таким образом, что

первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-L2-MM-L1-C** C'.

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

первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-расщепляемый L1-C** C’.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент являются такими, как описано в любой части данного документа.

1.2. «ГЕТЕРОДИМЕРНЫЕ» МАСКИРОВАННЫЕ ЦИТОКИНЫ

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен маскированный цитокин, содержащий маскирующий компонент в первой полипептидной цепи и цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент во второй полипептидной цепи. Такие маскированные цитокины могут называться «гетеродимерными» маскированными цитокинами.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин предусматривает белковый гетеродимер, 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-15 или его функциональный фрагмент, соединенные со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, посредством второго линкера,

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

при этом один из первого линкера или второго линкера содержит протеолитически расщепляемый пептид.

Маскирующий компонент, домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, цитокин IL-15 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-15 или его функционального фрагмента. В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-L2-C** C’,

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-15 или его функциональный фрагмент.

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»). Данное расположение описано в данном документе как «структура A». В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-расщепляемый L2-C** C'.

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»). Данное расположение описано в данном документе как «структура B» (и представляет собой «перевернутую» версию структуры A). В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-расщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-нерасщепляемый L2-C** C'.

1.3. ЦИТОКИНЫ IL-15

В данном документе предусмотрен цитокин IL-15 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-15 представляет собой интерлейкин, который представляет собой тип цитокиновой сигнальной молекулы в иммунной системе, который регулирует виды активности лейкоцитов.

В эукариотических клетках IL-15 синтезируется в виде полипептида-предшественника длиной 162 аминокислоты (SEQ ID NO: 1), который затем подвергается процессированию с получением зрелого IL-15 посредством удаления аминокислотных остатков 1-48. Это приводит к получению зрелой формы IL-15, состоящей из 114 аминокислот (аминокислотных остатков 49-162), которая секретируется в зрелой, активной форме (*см.* SEQ ID NO: 2).

Полипептид-предшественник IL-15 (SEQ ID NO: 1):

MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDL
KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA
NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS.

Зрелый полипептид IL-15 (SEQ ID NO: 2):

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS.

Используемый в данном документе термин «IL-15» или «полипептид IL-15» относится к любому белку интерлейкина-15 (IL-15) или его функциональному фрагменту или варианту. Термин охватывает любой нативный IL-15 из любого донорного позвоночного, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди) и грызуны (например, крысы и мыши). Термин охватывает непроцессированный IL-15 (например, полноразмерную форму предшественника IL-15, которая состоит из аминокислотных остатков 1-162), а также любую форму IL-15, которая получается при процессировании в клетке (например, зрелую форму IL-15, которая состоит из аминокислотных остатков 49-162). Таким образом, термин охватывает белок, кодируемый аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2, а также ее вариантами последовательности. Термин также охватывает встречающиеся в природе варианты IL-15. Термин также охватывает не встречающиеся в природе варианты IL-15, такие как усечения, делеции, формы, где IL-15 соединен с другой молекулой, и варианты, обусловленные изменением по меньшей мере одной аминокислоты в аминокислотной последовательности (например, посредством замены, добавления или делеции). В некоторых аспектах варианты или гомологи характеризуются по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью аминокислотной последовательности по всей последовательности или части последовательности (например, части, состоящей из 50, 100 или 114 непрерывных аминокислот) по сравнению с встречающимся в природе полипептидом IL-15, таким как полипептид IL-15, кодируемый аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1 или 2. Таким образом, термин «IL-15» или «полипептид IL-15» включает белок IL-15, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или 2, в том числе его варианты, такие как варианты, полученные посредством одной или более аминокислотных замен в аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1 или 2.

«Функциональные фрагменты» цитокина IL-15 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 цитокина) 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-15 или его функциональный фрагмент представляют собой любой встречающийся в природе белок интерлейкина-2 (IL-15) или его модифицированный вариант, способные связываться с рецептором интерлейкина-2, в частности, с цепью IL-15Rα.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его фрагмент содержат SEQ ID NO: 2 или ее функциональный фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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-15 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-15 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-15 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: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен в положениях D22, E46, E53 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен в положениях D22, E46, E53, N71, N79, N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении D22 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении E46 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении E53 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N79 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотные замены в положениях E46 и E53 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71 и N79 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N79 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71, N79 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении D22 представляет собой D22A.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении E46 представляет собой E46A.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении E46 представляет собой E46R.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении E46 представляет собой E46S.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении E53 представляет собой E53A.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении E53 представляет собой E53R.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении E53 представляет собой E53S.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении N71 представляет собой N71Q.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении N79 представляет собой N79Q.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена в положении N112 представляет собой N112Q.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену D22A по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену E46A по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 4.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотные замены E46A и E53A по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин

IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 5.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотные замены E46R и E53R по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 6.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотные замены E46S и E53S по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 7.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену E53A по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 8.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 9, и 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: 10.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену N71Q по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 127.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену N79Q по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 128.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену N112Q по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 129.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену N71Q и N79Q по сравнению с аминокислотной

последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 130.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену N71Q и N112Q по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 131.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену N79Q и N112Q по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 132.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену N71Q, N79Q и N112Q по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 133.

Последовательности показаны в таблице 1 ниже.

В некоторых вариантах осуществления дополнительная мутация может быть включена в любую из вышеуказанных последовательностей в положении N71. В некоторых

вариантах осуществления мутация представляет собой N71A, N71R, N71W, N71F, N71P, N71M, N71L, N71T, N71S или N71Y.

В некоторых вариантах осуществления дополнительная мутация может быть включена в любую из вышеуказанных последовательностей в положении S73. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой S73A, S73W, S73V или S73M.

В некоторых вариантах осуществления дополнительная мутация может быть включена в любую из вышеуказанных последовательностей в одном или более из аминокислотных положений N72, N79, V80, T81 и N112. В некоторых вариантах осуществления одна или более дополнительных мутаций, выбранных из N72A, N79A, V80A, T81A и N112R, могут быть включены в любую из вышеуказанных последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления дополнительная мутация может быть включена в любую из вышеуказанных последовательностей в одном или более из аминокислотных положений N72, S73, N79, V80, T81 и N112. В некоторых вариантах осуществления одна или более дополнительных мутаций N72A, S73A, N79A, V80A, T81A и N112 могут быть включены в любую из вышеуказанных последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент характеризуются удалением одного или более аминокислотных остатков, например остатков 1-3, по сравнению с аминокислотной последовательностью зрелого IL-15 под SEQ ID 2, что осуществляется с целью удаления сайта O-гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент характеризуются заменой одного или более аминокислотных остатков по сравнению с аминокислотной последовательностью зрелого IL-15 под SEQ ID 2, что осуществляется с целью удаления сайта O-гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент характеризуются вставкой одного или более аминокислотных остатков, например в области остатков 1-3, по сравнению с аминокислотной последовательностью зрелого IL-15 под SEQ ID 2, что осуществляется с целью удаления сайта O-гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент не содержат сайт O-гликозилирования в пределах остатков 1-3.

1.4. 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-15 или его функциональный фрагмент в маскированном цитокине, тем самым снижая или предупреждая связывание IL-цитокина или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент снижает или предупреждает связывание цитокина IL-15 или его функционального фрагмента с IL-15Rα. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент, предусмотренный в данном документе,

относится к компоненту, способному связываться цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом или иным образом демонстрирующему аффинность в отношении таковых, такому как антитело к IL-15 или белок, представляющий собой когнатный рецептор IL-15. 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-15 или его субъединицу или функциональный фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент предусматривает IL-15Rβ (также называемую CD122) или ее фрагмент, часть или вариант, которые сохраняют или иным образом демонстрируют аффинность в отношении IL-15.

Последовательность IL-15Rβ дикого типа представлена под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11. 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: 11. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с одной - четырьмя аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с одной или двумя аминокислотными заменами.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент предусматривает IL-15Rβ (или ее функциональный фрагмент, часть или вариант), где IL-15Rβ содержит аминокислотную замену в положении C122.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент предусматривает IL-15Rβ (или ее функциональный фрагмент, часть или вариант), где IL-15Rβ содержит аминокислотную замену C122S.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rβ или ее фрагмент, часть или вариант содержат аминокислотную замену в положении C122 по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rβ или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию C122S в аминокислотном положении 122 по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией C122.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией C122S.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент предусматривает IL-15Rβ (или ее функциональный фрагмент, часть или вариант), где IL-15Rβ содержит аминокислотную замену в положении C168.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент предусматривает IL-15Rβ (или ее функциональный фрагмент, часть или вариант), где IL-15Rβ содержит аминокислотную замену C168S.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rβ или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию в аминокислотном положении C168 по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rβ или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию C168S в аминокислотном положении 168 по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией C168.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией C168S.

Маскированный цитокин по любому из пунктов формулы изобретения, где IL-15Rβ или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию в аминокислотных положениях C122 и C168 по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

Маскированный цитокин по любому из пунктов формулы изобретения, где IL-15Rβ или ее фрагмент, часть или вариант содержат мутацию C122S и C168S по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

Последовательности показаны в таблице 2.

1.5. 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.

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

1.5.1. Протеолитически нерасщепляемые линкеры

В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера составляет 3-25 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 остатков аминокислот, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

Протеолитически нерасщепляемые линкеры в «линейных» маскированных цитокинах и «гетеродимерных» маскированных цитокинах структуры A

В некоторых вариантах осуществления структуры A гетеродимерного маскированного цитокина 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 повтор «GS». В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер включает N'-концевой остаток «P». В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22 (PGSGS).

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 3-25 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: 22 (PGSGS).

Последовательности показаны в таблице 3.

Протеолитически нерасщепляемые линкеры в «гетеродимерных» маскированных цитокинах структуры B

В некоторых вариантах осуществления структуры B гетеродимерного маскированного цитокина длина нерасщепляемого линкера составляет 15-25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера составляет 18-22 аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21 (GGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPG).

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 3-25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21 (GGSSPPGGGSSGGGSGP).

Последовательности показаны в таблице 3.

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.

1.5.2. Протеолитически расщепляемые линкеры

Протеолитически 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 ожидаться 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, которая локализуется вместе с ней в области или ткани, в которых экспрессируется рецептор цитокина IL-15, в частности IL-15Rα.

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, показанную ниже.

Последовательность (* обозначает сайт расщепления в пределах расщепляемого пептида)
MPYD*LYHP
DSGG*FMLT
HEQ*LTV
RAAA*VKSP
VPLS*LY
DLLA*VVAAS
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: 33 (MPYD*LYHP).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34 (VPLS*LY), например, расщепляемый пептид может содержать аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 320 (VPLSLYSG).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27 (RAAA*VKSP).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 134 (DSGG*FMLT).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135 (HEQ*LTV).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 155 (ISSGLL*SG*RS), например, расщепляемый пептид может содержать аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 321 (ISSGLLSGRSDQP).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 156 (DLLA*VVAAS).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 33 (MPYD*LYHP).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 34 (VPLS*LY). В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 320 (VPLSLYSG).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 27 (RAAA*VKSP).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 134 (DSGG*FMLT).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 135 (HEQ*LTV).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 155 (ISSGLL*SG*RS). В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 321 (ISSGLLSGRSDQP).

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептид состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 156 (DLLA*VVAAS).

Было обнаружено, что расщепляемые пептиды, имеющие аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 155 или 156, 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-15, раскрытый в любой части данного документа, любые системные побочные эффекты вводимого цитокина IL-15

или его функционального фрагмента могут дополнительно снижаться.

Другие линкерные домены

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):

SD-CP-SD.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит

N' **SD1-CP-SD2** C',

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

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин дополнительно содержит домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее функциональный фрагмент («домен IL-15Rα»). Было показано, что включение «домена IL-15Rα» в конструкцию маскированного цитокина повышает активность указанного цитокина в отношении активации CD8 Т-клеток и NK-клеток.

Субъединица IL-15Rα (также называемая CD215) является структурно сходной с IL-2Rα; эктодомен IL-15Rα состоит из одного белок-связывающего домена sushi, расположенной проксимально по отношению к мембране области, богатой пролином и треонином (PT), и линкерной/шарнирной области, которая соединяет домен sushi и область PT. Субъединица IL-15Rα специфически связывает IL-15 с очень высокой аффинностью и обладает способностью связывать IL-15 независимо от субъединиц β и γ.

Интерлейкин (IL)-15 представляет собой цитокин, который воздействует на широкий диапазон типов клеток, однако имеет наибольшую важность для развития, гомеостаза и функции конкретной группы иммунных клеток, которая включает CD8 Т-клетки, NK-клетки, NKT-клетки и CD8αα интраэпителиальные лимфоциты. Сигналы IL-15 передаются через IL-2/15Rβ и общие γ-цепи (γC), однако сама доставка IL-15 к данным компонентам передачи сигнала является в достаточной мере уникальной. В отличие от других цитокинов, которые секретируются, IL-15 преимущественно существует в состоянии, связанном с высокоаффинной IL-15Rα. Если комплексы IL-15/IL-15Rα транспортируются к клеточной поверхности, они могут стимулировать клетки, располагающиеся напротив, через комплекс рецептора β/γC. Данный новый механизм доставки IL-15 был назван транс-презентацией (S. W. Stonier и K. S. Schluns, «Trans-presentation: a novel mechanism regulating IL-15 delivery and responses», Immunol Lett Jan 4 2010; 127(2): 85-92, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки).

Субъединица IL-15Rα содержит консервативный белок-связывающий мотив, называемый доменом sushi. Домен sushi sIL-15Rα, который содержит аминокислоты 31-95 из субъединицы IL-15Rα, отвечает за взаимодействие с IL-15 и является необходимым для

функции IL-15/IL-15Rα (Wei X *et al.* «The Sushi Domain of Soluble IL-15 Receptor α Is Essential for Binding IL-15 and Inhibiting Inflammatory and Allogenic Responses In Vitro and In Vivo», J Immunol July 1 2001; 167(1) 277-282, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки).

Последовательность субъединицы IL-15Rα дикого типа показана ниже вместе с разбивкой на основные домены:

```
        10         20         30         40         50
MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPPMSVE HADIWVKSYS
        60         70         80         90        100
LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIRDPALV
       110        120        130        140        150
HQRPAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS
       160        170        180        190        200
QLMPSKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQG
       210        220        230        240        250
HSDTTVAIST STVLLCGLSA VSLLACYLKS RQTPPLASVE MEAMEALPVT
       260
WGTSSRDEDL ENCSHHL
```

>sp|Q13261|1-30 (сигнальный пептид)

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRG

>sp|Q13261|31-205 (внеклеточный домен) [Примечание: 31-95 представляют собой канонический «домен sushi»]

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH
WTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAI
VPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

>sp|Q13261|206-228 (трансмембранный домен)

VAISTSTVLLCGLSAVSLLACYL

>sp|Q13261|229-267 (цитоплазматический домен)

KSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL

«Домен IL-15Rα» в данном документе может содержать последовательность внеклеточного домена субъединицы IL-15Rα дикого типа или ее варианта, такую как последовательность внеклеточного домена субъединицы IL-15Rα дикого типа с одной или более, например 1, 2, 3 или 4, аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55.

«Домен IL-15Rα» в данном документе может содержать последовательность домена sushi sIL-15Rα дикого типа или его варианта, такую как последовательность домена sushi sIL-15Rα дикого типа с одной или более, например 1, 2, 3 или 4, аминокислотными заменами.

В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56. В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57. В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58.

«Домен IL-15Rα» в данном документе может состоять из последовательности домена sushi sIL-15Rα дикого типа или его варианта, такой как последовательность домена sushi sIL-15Rα дикого типа с одной или более, например 1, 2, 3 или 4, аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 56. В некоторых вариантах осуществления субъединица IL-15Rα состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 56 с одной или более аминокислотными заменами, например с одной, двумя или тремя заменами.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную замену в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотные замены R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N

и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 55, 56, 57 или 58 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q.

В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26N. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R26S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой в положении R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35Q. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительной аминокислотной заменой R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами в положениях R26 и R35. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26S или R26N и R35Q или R35S. В некоторых вариантах осуществления IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56 с дополнительными аминокислотными заменами R26N и R35Q. (См. SEQ ID NO: 172, 173, 174, 175 и 176.)

В одном варианте осуществления последовательность «домена IL-15Rα» представляет собой последовательность дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент и «линкер субъединицы α».

Последовательности показаны в таблице 5.

В некоторых вариантах осуществления «линейного» маскированного цитокина маскированный цитокин предусматривает полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL-нерасщепляемый L2-MM-SD1-CP-SD2 -C** C’

В некоторых вариантах осуществления «линейного» маскированного цитокина маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-SD1-CP-SD2 -C** C’.

В некоторых вариантах осуществления «линейного» маскированного цитокина маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-[«домен IL-15Rα»]-SD1-CP-SD2 -C** C’.

Это схематически показано ниже.



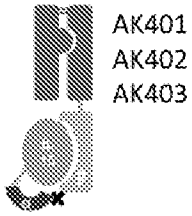
В некоторых вариантах осуществления «линейного» маскированного цитокина маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-SD1-CP-SD2-[«домен IL-15Rα»]-C** C’.

Это схематически показано ниже.



В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры А первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-SD1-CP-SD2 -C** C’.

Это схематически показано ниже.



В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, ковалентно присоединен к цитокину IL-15 или его фрагменту таким образом, что

первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-SD1-CP-SD2 -[C(-[«домен IL-15Rα»])]** C’.

В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры А домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, вставлен в цитокин IL-15 или его фрагмент таким образом, что

первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-SD1-CP-SD2 - [N’-концевой домен C]-[«домен IL-15Rα»]-[C’-концевой домен C]** C’,

где домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, фланкированные с одной из сторон нерасщепляемым «линкером субъединицы α».

Это схематически показано ниже.



Название еще не присвоено 3
Название еще не присвоено 4

В некоторых вариантах осуществления N’-концевой домен C содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления C’-концевой домен C содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры A домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, ковалентно присоединен к C’-концу цитокина IL-15 или его фрагмента таким образом, что первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-SD1-CP-SD2 -C-[«домен IL-15Rα»]** C’.

Это схематически показано ниже.



AK250
AK251
AK399
AK400
AK404
AK405
AK419
AK420

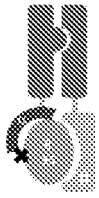
В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры A первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-[«домен IL-15Rα»]-SD1-CP-SD2 - C** C’.

Это схематически показано ниже.



В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры B первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-SD1-CP-SD2 -MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-нерасщепляемый L2-C** C'.

Это схематически показано ниже.



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 конструкции, описанной 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 остатков аминокислот, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

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

В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-18 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 6-14 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 6-9 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ

ID NO: 24.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 25.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 26.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 197.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 30.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 32.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 148.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 149.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 150.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 151.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 152.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 153.

В некоторых вариантах осуществления SD1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 154.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 24.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 25.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 26.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ

ID NO: 197.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 30.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 32.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 148.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 149.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 150.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 151.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 152.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 153.

В некоторых вариантах осуществления SD1 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 154.

В некоторых вариантах осуществления длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 3-8 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 35.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 157.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 158.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 159.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 160.

В некоторых вариантах осуществления SD2 содержит последовательность под SEQ ID NO: 161.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 35.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 157.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 158.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 159.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 160.

В некоторых вариантах осуществления SD2 состоит из последовательности под SEQ ID NO: 161.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24, и SD2, содержащий

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 25, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 30, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 148, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 149, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 150, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 157.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 151, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 159.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 150, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 158.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 152, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 153, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 160.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 154, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26, и SD2, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 161.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 23, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 24, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 24, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 24, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 25, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 35.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 26, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 26, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1,

состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 197, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 28, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 29, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 30, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 148, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 149, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 150, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 157.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 151, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 159.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 150, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 158.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 152, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 153, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 160.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 154, и SD2, состоящий

из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит SD1, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 26, и SD2, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 161.

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 при этом CP имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 155. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы остатков аминокислот, 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 при этом CP имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 156. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P. В некоторых вариантах осуществления спейсерные домены содержат только типы остатков аминокислот, выбранные из группы, состоящей из G, S и P.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 48.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 162.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 163.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 164.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 165.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 166.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 167.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 168.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 169.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 170.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 171.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 43.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 44.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 46.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 48.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 52.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 54.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 162.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 163.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 164.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 165.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 166.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 167.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 168.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 169.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 171.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 168, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит

последовательность под SEQ ID NO: 169, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 170, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 171, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 21.

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: 168, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 169, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 22.

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: 170, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 171, и нерасщепляемый линкер содержит последовательность под SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит расщепляемый пептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 155. (ISSGLL*SGRS).

В некоторых вариантах осуществления протеолитически расщепляемый линкер содержит расщепляемый пептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 156. (DLLA*VVAAS).

1.5.3. Нерасщепляемые «линкеры субъединицы α»

В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера субъединицы α составляет 8-30 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления длина нерасщепляемого линкера субъединицы α составляет 10-25 аминокислот.

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

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер субъединицы α содержит только типы аминокислотных остатков, выбранные из группы, состоящей из G, S

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

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер субъединицы α содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер субъединицы α содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер субъединицы α содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер субъединицы α содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер субъединицы α содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер субъединицы α содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер субъединицы α содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 19.

Иллюстративные нерасщепляемые линкеры, расщепляемые пептиды, спейсерные домены, расщепляемые линкеры и линкеры субъединицы α показаны в таблицах 3 и 4. Комбинации линкеров, раскрытые в иллюстративных молекулах АК, могут применяться с любым цитокином IL-15 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, раскрытыми в данном документе. Иными словами, комбинации линкеров, раскрытые в иллюстративных молекулах АК, могут применяться с любой комбинацией цитокина IL-15 или его фрагмента, раскрытых в данном документе, маскирующего компонента, раскрытого в данном документе, и/или доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, раскрытых в данном документе.

1.6. Трехцепочечная конструкция

В некоторых вариантах осуществления конструкция маскированного IL-15 предусматривает первую полипептидную цепь, вторую полипептидную цепь и третью полипептидную цепь.

В некоторых вариантах осуществления третья полипептидная цепь содержит «домен IL-15Rα».__Было показано, что включение «домена IL-15Rα» в конструкцию маскированного цитокина повышает активность указанного цитокина в отношении активации CD8 Т-клеток и NK-клеток.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» ассоциирован с цитокином IL-15.

В некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15.

В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры A первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-расщепляемый L2-C** C',

при этом маскированный цитокин дополнительно предусматривает третью полипептидную цепь, содержащую

N' **домен IL-15Rα** C',

где «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры A первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

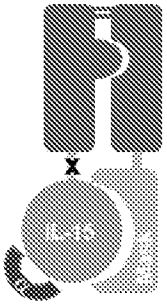
N' **HL2-SD1-CP-SD2 -C** C',

при этом маскированный цитокин дополнительно предусматривает третью полипептидную цепь, содержащую

N' **домен IL-15Rα** C',

где «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

Это схематически показано ниже.



В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры B первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-расщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-нерасщепляемый L2-C** C',

при этом маскированный цитокин дополнительно предусматривает третью полипептидную цепь, содержащую

N' **домен IL-15Rα** C',

где «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его

функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

В некоторых вариантах осуществления «гетеродимерного» маскированного цитокина структуры B первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-SD1-CP-SD2 -MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

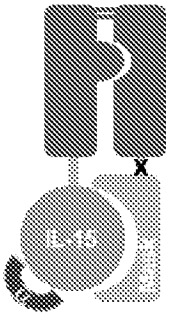
N' **HL2-нерасщепляемый L2-C** C',

при этом маскированный цитокин дополнительно предусматривает третью полипептидную цепь, содержащую

N' **домен IL-15Rα** C',

где «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

Это схематически показано ниже.



Будет понятно, что нековалентная связь между цитокином IL-15 и «доменом IL-15Rα» возникает вследствие биохимической взаимосвязи по типу «цитокин-рецептор» данных полипептидных последовательностей с образованием комплекса цитокин-рецептор. Данное естественное взаимодействие между двумя последовательностями является исключительно нековалентным по своей природе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления «домен IL-15Rα» только нековалентно связан с цитокином IL-15, т. е. между второй и третьей полипептидными цепями отсутствуют ковалентные связи.

HL1, HL2, MM, C, L1, L2 и «домен IL-15Rα» могут являться такими, как определено в любой части данного документа.

В одном варианте осуществления последовательность «домена IL-15Rα» представляет собой последовательность дикого типа.

Иллюстративные комбинации последовательностей для HL1, HL2, MM, C, L1, L2 и «домена IL-15Rα», которые могут применяться в трехцепочечных конструкциях, раскрыты в разделе «Иллюстративный маскированный цитокин» ниже.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и

нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 54b, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 166, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 42, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 162, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность,

представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 165, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 167, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 47, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 163, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177, вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 185, и третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177, вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 186, и третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177, вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 187, и третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177, вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 191, и третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 183.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 188, вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 183, и третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 189,

вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 183, и третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 190n, вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 183, и третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления трехцепочечной конструкции первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192, вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 183, и третья полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

1.7. 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 первое 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 обеспечиваю 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 имеет последовательность:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC**DKTHTCPPCPA**

PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP`PVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 59).

В некоторых вариантах осуществления первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, получают из последовательности константной области тяжелой цепи гамма 1 иммуноглобулина IgG1 человека, имеющей SEQ ID NO: 59 («исходной последовательности») таким образом, что каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, содержат SEQ ID NO: 59 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: 59, показанную жирным шрифтом выше, необязательно с одной или более аминокислотными модификациями, т. е.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 60).

В некоторых вариантах осуществления первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, содержат SEQ ID NO: 60 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: 60 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. Данные модифицированные последовательности имеют SEQ ID NO: 61 и 62, показанные ниже:

первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Y349C; T366S; L38A и Y407V), SEQ ID NO: 61:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG;

второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C и T366W), SEQ ID NO: 62:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

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: 63:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG;

второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C, T366W и N297A), SEQ ID NO: 64:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

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: 65:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG;

второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C, T366W, N297A и I253A), SEQ ID NO: 66:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

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: 60, 61, 63 и 65.

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: 60, 62, 64 и 66.

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: 60, 61, 63 и 65. 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: 60, 62, 64 и 66. 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 Q3111; 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.

1.7.1. 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 CH3-домен. В некоторых вариантах осуществления домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержащий CH3-домен, представляет собой полипептид тяжелой цепи или его фрагмент (например, Fc-домен или его фрагмент). CH3-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 CH3-доменов изменяют для повышения степени гетеродимеризации двух доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, содержащих два измененных CH3-домена. Это происходит посредством введения объемного остатка в CH3-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 CH3-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.

1.8. Иллюстративные маскированные цитокины

В маскированных цитокинах по настоящему изобретению можно комбинировать цитокин IL-15 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.

В маскированных цитокинах по настоящему изобретению можно комбинировать цитокин IL-15 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; расщепляемые и нерасщепляемые линкеры, описанные в любой части данного документа; и домены IL-15Rα, 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-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную

под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную

под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную

под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

12.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную

под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную

под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C,

T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни,

содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение

периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность,

представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит

последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A).

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность,

представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен,

обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и первый

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ

ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен,

обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 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: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ

ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W, N297A и I253A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид

содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 65 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 66 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность

под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 155, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 156, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную

под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и

расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит

последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и

маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 155, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 156, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную

под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй

домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 27, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный

фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и

расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 34, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит

последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 33, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

В некоторых вариантах осуществления цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133, и маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, и первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 63 (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A), и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит последовательность под SEQ ID NO: 64 (S354C, T366W и N297A), и нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21, и расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 134, и домен IL-15Rα содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56.

1.9. Маскированный цитокин с вариантным маскирующим компонентом

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную замену в положении C122.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную замену C122S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную замену в положении C122 по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную замену C122S по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией по C122.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией C122S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную замену в положении C168.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную замену C168S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную замену в положении C168 по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную замену C168S по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией по C168.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11 с мутацией C68S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотные замены в положениях C122 и C168.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотные замены C122S и C168S.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотные замены в положениях C122 и C168 по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотные замены C122S и C168S по сравнению с IL-15Rβ под SEQ ID NO: 11.

В данном документе предусмотрен полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, где полипептид IL-15Rβ содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин, содержащий маскирующий компонент и цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, тем самым снижая или предупреждая связывание цитокина IL-15 или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между цитокином IL-15 или его функциональный фрагментом и маскирующим компонентом присутствует протеолитически расщепляемый пептид, и маскирующий компонент представляет собой полипептид IL-15Rβ или его функциональный фрагмент, определенные в любой части данного документа.

1.10. Маскированный цитокин с вариантным доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни

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 SEQ ID NO: 65, и вторую полипептидную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 66.

В данном документе предусмотрен маскированный цитокин, содержащий маскирующий компонент, цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент и домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, где маскирующий компонент маскирует цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, тем самым снижая или предупреждая связывание цитокина IL-15 или его функционального фрагмента с их когнатным рецептором, и где между цитокином IL-15 или его функциональный 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.

2. ПРОДУКТ РАСЩЕПЛЕНИЯ

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина

IL-15, описанного в данном документе.

Маскированные цитокины IL-15, описанные в данном документе, содержат расщепляемый линкер. После протеолитического расщепления расщепляемого линкера в сайте расщепления образуется продукт расщепления, содержащий цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент. Цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент в продукте расщепления являются активированными, поскольку они больше не являются маскированными маскирующим компонентом. Таким образом, цитокин IL-15 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 указанный расщепляемый пептид в пределах маскированного цитокина IL-15 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 ожидаться образование распределения продуктов расщепления в окружении опухолевых клеток пациента.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления IL-15, способный связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, получаемые посредством протеолитического расщепления расщепляемого пептида в маскированном цитокине IL-15, как определено в любом из утверждений или вариантов осуществления, описанных в данном документе.

Также в данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с IL-15R, при этом продукт расщепления содержит цитокин IL-15 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-15, где каждый продукт расщепления в пределах распределения продуктов расщепления (i) способен связываться с IL-15R и (ii) содержит цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, определенные в любой части данного документа.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, описанного в данном документе, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит полипептид, содержащий

PCP-SD-C,

где PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида, описанного в данном документе; SD представляет собой спейсерный домен, описанный в данном документе; и C представляет собой цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, описанные в данном документе.

Например, такой продукт расщепления может быть получен из маскированных цитокинов:



В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 127. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 129. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 131. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 132. В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления имеет аминокислотную последовательность,

характеризующуюся по меньшей мере 90% гомологией по отношению к зрелому IL-15 под SEQ ID NO: 133.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления дополнительно содержит домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент («домен IL-15Rα»), описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент и «линкер субъединицы α», описанный в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, ковалентно присоединен к цитокину IL-15 или его фрагменту, описанным в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 104.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 106.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 107.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 117.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 120.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 121.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 307.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 104.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 106.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 107.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 117.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 118.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 120.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 121.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 122.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 307.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит

PCP-SD-[«домен IL-15Rα»]-C.

Например, такой продукт расщепления может быть получен из маскированного цитокина:



В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит

PCP-SD-C-[«домен IL-15Rα»].

Например, такой продукт расщепления может быть получен из маскированного цитокина:



В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 108.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 109.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 115.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 126.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 108.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 109.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 110.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 111.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 112.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 114.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 115.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 126.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит

PCP-SD-[C(-[«домен IL-15Rα»])].

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит

PCP-SD2 - [N'-концевой домен C]-[«домен IL-15Rα»]-[C'-концевой домен C],

где домен IL-15Rα, описанный в данном документе, содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, фланкированные с одной из сторон нерасщепляемым «линкером субъединицы α».

Например, такой продукт расщепления может быть получен из маскированного

цитокина:



Название еще не присвоено 3
Название еще не присвоено 4

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 123.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 124.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 123.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 124.

В некоторых вариантах осуществления домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, нековалентно связан с цитокином IL-15 или его фрагментом, описанными в данном документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит полипептид, содержащий

PCP-SD-C,

где PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида, описанного в данном документе; SD представляет собой спейсерный домен, описанный в данном документе; и C представляет собой цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, описанные в данном документе,

и полипептидную цепь, содержащую

домен IL-15Rα.



Например, такой продукт расщепления может быть получен из маскированного цитокина:

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136.

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

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 145.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 200, и вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 202, и вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 204, и вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 215, и вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 214.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220, и вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 219.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 222, и вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 221.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 136.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 137.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 138.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 142.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 144.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 145.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 200, и второй полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 202, и второй полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 204, и второй полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 215, и второй полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 214.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220, и второй полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 219.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 222, и второй полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 221.

Будет понятно, что для вышеуказанных вариантов осуществления первая полипептидная цепь продукта расщепления получена из второй полипептидной цепи маскированного цитокина IL-15, и вторая полипептидная цепь продукта расщепления представляет собой третью полипептидную цепь маскированного цитокина IL-15.

В данном документе дополнительно предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с IL-15R, при этом продукт расщепления предусматривает белковый гетеродимер, содержащий

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

вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, предусматривающий формулу 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-15 или его функциональный фрагмент; и при этом 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-15, где каждый продукт расщепления в пределах распределения продуктов расщепления (i) способен связываться с IL-15R и (ii) предусматривает белковый гетеродимер, содержащий

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

вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, предусматривающий формулу 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-15 или его функциональный фрагмент; и при этом первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления предусматривает белковый гетеродимер, содержащий

первую полипептидную цепь, содержащую

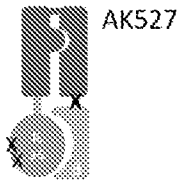
HL1-SD-PCP,

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, описанный в данном документе; SD представляет собой спейсерный домен, описанный в данном документе; и PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида, описанного в данном документе; и вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, содержащий

HL2-L2-C,

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, описанный в данном документе; L2 представляет собой нерасщепляемый линкер, описанный в данном документе; и C представляет собой цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, описанные в данном документе; и при этом первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни.

Например, такой продукт расщепления может быть получен из маскированного цитокина:



В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 125.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 125.

В данном документе предусмотрен продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, содержащую

HL1-SD-PCP,

где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, описанный в данном документе; SD представляет собой спейсерный домен, описанный в данном документе; и PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида, описанного в данном документе; и вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, содержащий

HL2-L2-C,

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, описанный в данном документе; L2 представляет собой линкер, описанный в данном документе; и C представляет собой цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, описанные в данном документе; и при этом первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, ассоциирован со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни; и третью полипептидную цепь, содержащую

домен IL-15Rα.

Например, такой продукт расщепления может быть получен из маскированного цитокина:



В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 141.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 146.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 207, вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 206, и третью полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 205.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 210, вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 209, и третью полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 213, вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212, и третью полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 211.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 218, вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 217, и третью полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 216.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 225, вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 224, и третью полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 223.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит первую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228, вторую полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 227, и третью полипептидную цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 139.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 141.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 143.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 146.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 207, второй полипептидной цепи имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 206, и третьей полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 205.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 210, второй полипептидной цепи имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 209, и третьей полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 213, второй полипептидной цепи имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212, и третьей полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 211.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 218, второй полипептидной цепи имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 217, и третьей полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 216.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 225, второй полипептидной цепи имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 224, и третьей полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 223.

В некоторых вариантах осуществления продукт расщепления состоит из первой полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228, второй полипептидной цепи имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 227, и третьей полипептидной цепи, имеющей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226.

В пределах продуктов расщепления маскирующий компонент, домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, цитокин IL-15 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 любые комбинации таковых, описанных в данном документе.

Местоположение расщепляемого пептида определяет структуру получаемого продукта расщепления, содержащего цитокин IL-15.

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:

Последовательность (* обозначает сайт расщепления в пределах расщепляемого пептида)
MPYD*LYHP
DSGG*FMLT
HEQ*LTV
RAAA*VKSP
VPLS*LY
DLLA*VVAAS
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.

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 (Kd) взаимодействия, где более низкая Kd соответствует более высокой аффинности. Связывание цитокина IL-15 с рецептором цитокина IL-15 (например, IL-15R или его компонентом, таким как IL-15Rα, IL-15Rβ, IL-15Rγ или их комбинации) может выражаться в виде Kd. 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-15 целевой белок может представлять собой IL-15R (содержащий цепи IL-15Rα, IL-15Rβ и IL-15Rγ), цепь IL-15Rα, цепь IL-15Rβ или димерный комплекс IL-15Rα/β. 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-15R)/цитокин (например, IL-15), 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» (Kon), так и «константа скорости диссоциации» (Koff) могут определяться посредством расчета показателей концентрации и фактических показателей скорости ассоциации и диссоциации. Соотношение Koff/Kon обеспечивает сокращение всех параметров, не относящихся к аффинности, и равняется константе диссоциации Kd. 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-15R (содержащий цепи IL-15Rα, IL-15Rβ и IL-15Rγ). В некоторых вариантах осуществления целевой белок представляет собой IL-15Rα. В некоторых вариантах осуществления целевой белок представляет собой IL-15Rβ. В некоторых вариантах осуществления целевой белок представляет собой димерный комплекс IL-15Rα/β.

В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный

в данном документе, который не содержит расщепляемого пептида в линкере, характеризуется константой диссоциации (Kd) с целевым белком, составляющей ≤ 1 М, ≤150 нМ, ≤100 нМ, ≤50 нМ, ≤ 10 нМ, ≤1 нМ, ≤0,1 нМ, ≤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). В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин, предусмотренный в данном документе, который содержит расщепляемый пептид в линкере, характеризуется константой диссоциации (Kd) с целевым белком, составляющей ≤1 М, ≤150 нМ, ≤ 100 нМ, ≤50 нМ, ≤10 нМ, ≤1 нМ, ≤0,1 нМ, ≤ 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 (Kd) с целевым белком, составляющей ≤1 М, ≤150 нМ, ≤ 100 нМ, ≤50 нМ, ≤ 10 нМ, ≤1 нМ, ≤0,1 нМ, ≤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), после расщепления протеазой. В некоторых вариантах осуществления цитокин или его функциональный фрагмент из маскированного цитокина, предусмотренного в данном документе, характеризуются константой диссоциации (Kd) с маскирующим компонентом из маскированного цитокина, составляющей ≥ 500М, ≥ 250М, ≥ 200М, ≥ 150М, ≥ 100М, ≥ 50М, ≥ 10М, ≥ 1М, ≥ 500 nM, ≥ 250 nM, ≥ 150 nM, ≥ 100 nM, ≥ 50 nM, ≥ 10 nM, ≥ 1 nM, ≥ 0.1 nM, ≥ 0.01 nM или ≥ 0,001 нМ. В некоторых вариантах осуществления цитокин или его функциональный фрагмент из маскированного цитокина, предусмотренного в данном документе, характеризуются константой диссоциации (Kd), которая составляет от приблизительно 200 М до приблизительно 50 нМ, например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 175 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 150 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 125 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 100 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 75 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 25 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1 М, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 750 нМ, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 500 нМ, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 250 нМ, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 150 нМ, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 100 нМ, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 75 нМ или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50 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 (a) максимального выявленного уровня параметра при первой группе условий и (b) минимального

выявленного уровня данного параметра при второй группе условий. В контексте маскированного полипептида IL-15 коэффициент окклюзии относится к соотношению (a) максимального выявленного уровня связывания целевого белка (например, белка IL-15R) с маскированным полипептидом IL-15 в присутствии по меньшей мере одной протеазы, способной к расщеплению расщепляемого пептида маскированного полипептида IL-15, и (b) минимального выявленного уровня связывания целевого белка (например, белка IL-15R) с маскированным полипептидом IL-15 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-15 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 функциональный 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 (Kd), составляющей ≥ 500M, ≥ 250M, ≥ 200M, ≥ 150M, ≥ 100M, ≥ 50M, ≥ 10M, ≥ 1M, ≥ 500 nM, ≥ 250 nM, ≥ 150 nM, ≥ 100 nM, ≥ 50 nM, ≥ 10 nM, ≥ 1 nM, ≥ 0.1 nM, ≥ 0.01 nM или ≥ 0,001 нМ.

4. ПОЛУЧЕНИЕ МАСКИРОВАННОГО ЦИТОКИНА IL-15

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

4.1. Получение антитела

Некоторые варианты осуществления маскированного цитокина IL-15 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-15, предусмотренного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин находится в форме димера, полученного с помощью двух копий маскированного цитокина IL-15, 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 HEK293 и CHO, 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)2 (Carter et al., Bio/Technology 10: 163-167 (1992)). Согласно другому подходу фрагменты F(ab)2 можно выделять непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Фрагменты Fab и F(ab)2 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 амино-конце, либо на карбокси-конце scFv. См. Antibody Engineering, под ред. Borrebaeck, 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 являться 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 вариабельную 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» вариабельного 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; Verhoeyen et al. (1988) Science 239:1534-1536), посредством замены последовательностей гипервариабельной области на соответствующие последовательности из антитела человека. Соответственно, такие «гуманизированные» антитела представляют собой химерные антитела (патент США № 4816567), где по сути менее чем интактный вариабельный 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 гипервариабельной 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) вариабельного 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 гибридомным 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.

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 Boerner 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')2). 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, опубликованной 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 вариабельный домен тяжелой цепи антитела или его часть или целый вариабельный 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 B1). В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело состоит из целого вариабельного 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 pH-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 предопределенным, нет необходимости в непосредственной предопределенности 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 IgGl 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 обеспечивают улучшение фармакокинетики, 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, представляет собой N-связанное или O-связанное. 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. O-гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров, представляющих собой N-ацетилгалактозамин, галактозу, или ксилозу, к гидроксиаминокислоте, 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 O-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 «дефицитными в отношении фукозы» 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; W02005/053742; 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 Al, Presta, L и WO 2004/056312 Al, 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 (Manll) 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-l,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, MAbs, 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 Lecl3 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 (Manll) 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, IgGl, 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)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин, Ile; Val; Met; Ala; Phe	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)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; норлейцин	Leu

Существенные модификации биологических свойств антител осуществляют посредством выбора замен, которые значительно различаются по их эффекту в отношении сохранения (a) 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), lie (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M)

(2) незаряженные полярные: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gin (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, he;

(2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gin;

(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) подвергают 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 подвергают 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 кассетного мутагенеза полученного ранее варианта или версии антитела, не являющейся его вариантом, в качестве примера.

Необходимым может являться 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).

4.2. Конъюгаты маскированный цитокин IL-15-лекарственное средство

Настоящее изобретение также предусматривает конъюгаты маскированный цитокин IL-15-лекарственное средство (MCDC), содержащие маскированный цитокин IL-15, предусмотренный в данном документе, который может представлять собой любой маскированный цитокин IL-15, 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-15, включают без ограничения майтанзиноид (см. патенты США №№ 5208020, 5416064 и европейский патент EP 0 425 235 Bl); ауристатин, как, например, компоненты DE и DF лекарственного средства на основе монометилауристатина (MMAE и MMAF) (см. патенты США №№ 5635483, и 5780588, и 7498298); доластатин; калихеамицин или его производное (см. патенты США №№ 5712374, 5714586, 5739116, 5767285, 5770701, 5770710, 5773001 и 5877296; Hinman et ak, Cancer Res. 53:3336-3342 (1993); и Lode et ak, Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)); антрациклин, такой как

дауномицин или доксорубицин (см. Kratz et ak, Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey et ak, Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006); Torgov et ak, Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy et ak, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000); Dubowchik et ak, Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002); King et ak, 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-15, включают без ограничения ингибитор полимеризации тубулина (например, майтанзиноиды и ауристатины), 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-15-лекарственное средство содержит маскированный цитокин IL-15, 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 модеццина, альфа-сарцин, белки Aleurites fordii, белки диантина, 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-15-лекарственное средство содержит маскированный цитокин IL-15, описанный в данном документе, конъюгированный с радиоактивным атомом с образованием радиоконъюгата. Ряд радиоактивных изотопов доступен для получения радиоконъюгатов. Примеры включают At211,1131,1125, Y90, Rel86, Rel88, Sml53, B1212, P32, Pb212 и радиоактивные изотопы Lu. Если радиоконъюгат применяется для выявления, он может содержать радиоактивный атом для сцинтиграфических 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-15-лекарственное средство содержит маскированный цитокин IL-15, 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 (TER).

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][l,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-15 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 рицин, можно получать, как описано в Vitetta et ah, Science 238:1098 (1987). Меченная углеродом-14 l-изотиоцианатбензил-3-метилдиэтилентриаминопентауксусная 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 кислотолабильный линкер, пептидазочувствительный линкер, фотолабильный линкер, диметиловый линкер или дисульфид-содержащий линкер (Chari et ah, Cancer Res. 52:127-131 (1992); патент США № 5208020).

MCDC в данном документе прямо предусматривают без ограничения такие конъюгаты, полученные с помощью поперечносшивающих 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).

4.3. Векторы, клетки-хозяева и способы на основе рекомбинации

Для получения маскированного цитокина IL-15 по настоящему изобретению с помощью 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-15, 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-15 применяется один вектор. В некоторых вариантах осуществления для кодирования маскированного цитокина IL-15 применяется более чем один вектор.

1. Получение маскированных цитокинов IL-15 с применением прокариотических клеток-хозяев

а. 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 PGR 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 ah, 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 в восходящем направлении (5') по отношению к цистрону, который модулирует ее 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 Archaebacteria 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 Paracoccus. 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.), ср. 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. colik 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 ah, 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.

b. 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 Луриа (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 ah, 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 секретируются 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 детрит 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, секретируемых 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-изомераза 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 ak, патент США № 6083715; Georgiou et ak, 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 ak (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 ak, патенте США № 5264365; Georgiou et ak, патенте США № 5508192; Kara et ak, 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.

c. 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 A, иммобилизованный на твердой фазе, применяется для иммуноаффинной очистки маскированных цитокинов по настоящему изобретению. Белок A представляет собой белок клеточной стенки массой 41 кДа из Staphylococcus aureas, 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 A, 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 A для обеспечения специфического связывания маскированного цитокина, представляющего интерес, с белком A. 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.

a. Компонент, представляющий сбой 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.

b. 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.

c. Компонент, представляющий собой селективный ген

Векторы для экспрессии и клонирования могут содержать селективный ген, также называемый селектируемым маркером. Типичные селективные гены кодируют белки, которые (a) придают устойчивость к антибиотикам или другим токсинам, например ампициллину, неомицину, метотрексату или тетрациклину, (b) обеспечивают восполнение видов ауксотрофной недостаточности, где это применимо, или (c) 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, металлотионеин I и II, гены

металлотионеина 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 аминогликозид-3'-фосфотрансфераза (APH), можно подвергать селекции посредством выращивания клетки в среде, содержащей селективное средство для селектируемого маркера, такое как аминогликозидный 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.

d. 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 AT, расположенную на примерно 25-30 оснований выше от сайта, где начинается транскрипция. Другая последовательность, находящаяся на 70-80 оснований выше от старта 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(A) к 3'-концу кодирующей последовательности. В определенных вариантах осуществления любую или все из данных последовательностей можно подходящим образом вставлять в эукариотические векторы экспрессии.

Транскрипция из 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 B и вирус обезьян 40 (SV40), из гетерологичных промоторов млекопитающих, например промотора актина или промотора иммуноглобулина, из промоторов белка 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 ah, 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.

e. 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, α-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.

f. 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.

g. 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.

h. 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 ah, Meth. Enz. 58:44 (1979), Barnes et ah, 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 детрит в виде частиц, - либо клетки-хозяева, либо полученные в результате лизиса фрагменты, удаляют, 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 примесей.

Композицию на основе маскированного цитокина, полученную из клеток, можно подвергать очистке с применением, например, хроматографии на гидроксиапатите, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии, при этом аффинная хроматография представляет собой удобную методику. Пригодность белка А в качестве аффинного лиганда зависит от вида и изотипа Fc-домена иммуноглобулина, при его наличии, который присутствует в маскированном цитокине. Белок А можно применять для очистки антител, которые получены на основе тяжелых цепей IgGl, IgG2 или IgG4 человека (Lindmark et ak, J. Immunol. Methods 62:1-13 (1983)). Белок G рекомендован для всех изотипов мыши и для y3 человека (Guss et ak, 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 CH3-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 (как, например, на колонке с полиаспарагиновой кислотой), хроматофокусирование, SDS-PAGE и осаждение с 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.

5. КОМПОЗИЦИИ

В некоторых аспектах в данном документе также предусмотрены композиции, содержащие любые из маскированных цитокинов IL-15, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит любые из иллюстративных вариантов осуществления маскированного цитокина IL-15, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит димер любого из маскированных цитокинов IL-15, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит маскированный цитокин IL-15 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 и Practice of Pharmacy,20-е изд., Lippincott Williams & Wiklins, 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-гидроксибензоат, пропил-п-гидроксибензоат, 2-феноксиэтанол, бутил-п-гидроксибензоат, 2-фенилэтанол, этанол, хлорбутанол, тиомеросал, бронопол, бензойную кислоту, имидомочевину, хлоргексидин, дегидроацетат натрия, хлоркрезол, этил-п-гидроксибензоат и хлорфенезин (3р-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, миоинизит, галактоза, галактит, глицерин, циклиты (например, инозит), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстанавливающие средства, такие как мочевина, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, а-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-15, 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-15 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-15 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-15 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-15 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-15 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.

6. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

В данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества любого маскированного цитокина IL-15, 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-15, описанного в данном документе, или композиции на его основе, где маскированный цитокин IL-15 активируется после расщепления ферментом. В некоторых вариантах осуществления маскированный цитокин IL-15 активируется в микроокружении опухоли. Маскированный цитокин IL-15 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 IL-15, описанного в данном документе, составляет приблизительно одну неделю или больше. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, интервал между введениями маскированного цитокина IL-15, 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 IL-15, 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 IL-15, 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 IL-15 и следующим введением маскированного цитокина IL-15. Как используется в данном документе, интервал, составляющий приблизительно один месяц, включает четыре недели. В некоторых вариантах осуществления лечение включает несколько введений маскированного цитокина IL-15, 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 IL-15 вводят многократно в течение промежутка времени. Дозировка, которую вводят субъекту многократно, 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-15 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-15, описанный в данном документе, вводится в фиксированной

дозе. В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид IL-15, описанный в данном документе, вводят субъекту в

дозировке от приблизительно 25 мг до приблизительно 500 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления маскированный полипептид IL-15 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-15, описанный в данном документе, вводят субъекту в дозировке, рассчитанной на основе веса или площади поверхности тела субъекта (BSA). В зависимости от типа и степени тяжести заболевания, от приблизительно 1 мкг/кг до 15 мг/кг (например, 0,1-10 мг/кг) маскированного полипептида IL-15

может представлять собой начальную кандидатную дозировку для введения пациенту, например, либо посредством 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. 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-15, 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-15, 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 IL-15, 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 IL-15, 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. Может применяться любая частота введения доз

из таковых, описанных выше.

Способ лечения, предусмотренный в данном документе, представляет собой лечение нарушения или заболевания с помощью любого из маскированных цитокинов или композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в способе лечения применяется любой маскированный полипептид IL-2, описанный в данном документе, или любой маскированный полипептид IL-15, описанный в данном документе, или любая из композиций, содержащих маскированный цитокин, описанный 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 или композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака посредством введения маскированного полипептида IL, или маскированного полипептида IL-15, или любой из композиций, содержащих маскированный цитокин, описанный в данном документе. Используемый в данном документе термин «рак» относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, встречающихся у млекопитающих, включая виды лейкоза, виды лимфомы, виды меланомы, нейроэндокринные опухоли, карциномы и саркомы. Иллюстративные виды рака, которые можно лечить с помощью маскированного цитокина, фармацевтической композиции или способа, предусмотренных в данном документе, включают лимфому, саркому, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоль головного мозга, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, миелому, рак щитовидной железы, лейкоз, рак предстательной железы, рак молочной железы (например, трижды отрицательный, ER-положительный, ER-отрицательный, резистентный к химиотерапии, резистентный к герцептину, HER2-положительный, резистентный к доксорубицину, резистентный к тамоксифену, протоковую карциному, лобулярную карциному, первичный, метастатический),

рак яичника, рак поджелудочной железы, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак легкого (например, немелкоклеточную карциному легких, плоскоклеточную карциному легких, аденокарциному, крупноклеточную карциному легких, мелкоклеточную карциному легких, карциноид, саркому), мультиформную глиобластому, глиому, меланому, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак молочной железы, трижды отрицательный рак молочной железы, глиобластому, рак яичника, рак легкого, плоскоклеточную карциному (например, головы, шеи или пищевода), колоректальный рак, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфому, В-клеточную лимфому или множественную

миелому. Дополнительные примеры включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, пищевода, печени, почек, легких, немелкоклеточный рак легких, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, рак матки или медуллобластому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичника, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые новообразования кожи, рак яичка, виды лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполового тракта, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечника, новообразования эндокринных или экзокринных отделов поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Педжета соска молочной железы, филлоидные опухоли, лобулярную карциному, протоковую карциному, рак из звездчатых клеток поджелудочной железы, рак из звездчатых клеток печени или рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака посредством введения любых маскированных цитокинов IL-15 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-15 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 CSFIR, 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 TGFB, агониста CD28, агониста CD3, агониста CD40, агониста GITR, агониста 0X40, 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-15, 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)метансульфон-амида, 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 IKK, ингибитора разрушения IκB, 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 IKK выбран из группы, состоящей из TPCA-1, ингибитора активации NF-κB VI (BOT-64), BMS-345541, амлексанокса, SC-514 (GK-01140), IMD-0354 и IKK-16. В некоторых вариантах осуществления ингибитор разрушения IκB выбран из группы, состоящей из BAY-11-7082, MG-115, MG-132, лактацистина, эпоксомицина, 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 хинакрина 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, IKK-16, BAY-11-7082, MG-115, MG-132, лактацистина, эпоксомицина, 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, хинакрина и флавопиридола.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения рака посредством введения любого маскированного цитокина IL-15 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-15 или композиции, описанных в данном документе, в комбинации с клетками CAR-NK (естественными киллерами).

7. ИЗДЕЛИЯ ИЛИ НАБОРЫ

В другом аспекте предусмотрено изделие или набор, которые содержат любой маскированный цитокин IL-15, 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 для 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-15 в способах для лечения или предупреждения нарушения (например, рака) у индивидуума, включающих введение индивидууму эффективного количества маскированного полипептида IL-15. 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 одноразового применения или флакон для многоразового 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.

8. 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 IL-15» 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 «A, B и/или C» охватывает каждый из следующих вариантов осуществления: A, B и C; A, B или C; A или B; A или C; B или C; A и B; A и C; B и C; A и B или C; B и A или C; C и A или B; A (по отдельности); B (по отдельности) и C (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')2 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 вариабельный домен тяжелой цепи (VH), соединенный с вариабельным 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 изотипа H-цепи. Каждая H- и L-цепь также содержит равномерно расположенные внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая H-цепь содержит на N-конце вариабельный домен (VH), за которым следуют три константных домена (CH) для каждой из *a*- и y-цепей и четыре CH-домена для изотипов p и s. Каждая L-цепь содержит на N-конце вариабельный домен (VL), за которым следует константный домен на его другом конце. VL выравнивается с VH и CL выравнивается с первым константным доменом тяжелой цепи (CHI). Полагают, что конкретные аминокислотные остатки образуют область стыка между вариабельными доменами легкой цепи и тяжелой цепи. Попарное 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. Parsolw (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 (CH) иммуноглобулины могут относиться к разным классам или изотипам. Существуют пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, содержащие тяжелые цепи, обозначенные как a, 8, e, y и p соответственно. Классы y и *a* дополнительно подразделяются на подклассы на основании относительно незначительных различий в последовательности CH и функции, например, у людей экспрессируются следующие подклассы: IgGl, IgG2, IgG3, IgG4, IgAl и IgA2. Антитела IgGl 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; (1) 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 вариабельная 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')2 и Fv; диатела; линейные антитела (см. патент США № 5641870, пример 2; Zapata et ah, 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 вариабельной области H-цепи (VH) и первого константного домена одной тяжелой цепи (CHI). 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')2-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 CHI, 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')2-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 A по отношению к аминокислотной последовательности B, с ней или по сравнению с ней (что в качестве альтернативы можно перефразировать как «заданная аминокислотная последовательность A, которая характеризуется определенным % идентичности аминокислотной последовательности или предусматривает таковой по отношению к заданной аминокислотной последовательности B, 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 A и B в данной программе, и где Y представляет собой общее число аминокислотных остатков в B. Будет понятно, что если длина аминокислотной последовательности A не равна длине аминокислотной последовательности B, % идентичности аминокислотной последовательности A по отношению к B не будет равен % идентичности аминокислотной последовательности B по отношению к A.

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 Clq и комплемент-зависимую цитотоксичность; связывание Fc-рецептора; антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; обеспечение снижения количества рецепторов клеточной поверхности (например, B-клеточных рецепторов) и активацию B-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.

9. 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 IL-2 или конструкции полипептида IL-15, в некоторых примерах также используются исходные «немаскированные» версии конструкции полипептида IL-2 или конструкции полипептида IL-15, например, для сравнения, или другие конструкции, которые включают 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 IL-2, не обязательно означает, что немаскированные версии конструкции также не подвергались тестированию.

Пример 1. Конструирование маскированных полипептидов IL-2 и маскированных полипептидов IL-15

Конструкции маскированного полипептида IL-2 и маскированного полипептида IL-15 получают согласно сведениям в данном документе. В последующих примерах некоторые эксперименты включают применение конструкций маскированного полипептида IL-2 в форме мономера, и некоторые эксперименты включают применение конструкций маскированного IL-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 IL-2, которые предусматривают полипептид IL-2 или его функциональный фрагмент, маскирующий компонент и домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, такой как антитело или его фрагмент (например, Fc-область, тяжелая цепь и/или легкая цепь). Также получают некоторые конструкции полипептида IL-2, которые предусматривают полипептид IL-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 IL-2 или его функциональным фрагментом, в результате чего получают активируемую конструкцию маскированного полипептида IL-2. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет полипептид IL-2 или его функциональный фрагмент с доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет полипептид IL-2 или его функциональный фрагмент с маскирующим компонентом. Конструкции маскированного полипептида IL-2, которые не предусматривают расщепляемого пептида в линкере, который соединяет полипептид IL-2 или его функциональный фрагмент с маскирующим компонентом, также называются неактивируемыми конструкциями маскированного полипептида IL-2 или неактивируемыми конструкциями полипептида IL-2, поскольку они не предусматривают расщепляемого пептида. Структура и композиция иллюстративных конструкций полипептида IL-2 представлены в таблице 3.

Таблица 3

Номер конструкции	Структура (направление от N- к C-концу)
AK032	H-C
AK035	H-C

Также получают конструкции маскированного полипептида IL-2, которые предусматривают полипептид IL-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 IL-2 или его функциональным фрагментом. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет второй маскирующий компонент с полипептидом IL-2 или его функциональным фрагментом. Некоторые из конструкций предусматривают расщепляемый пептид в линкере, соединяющем первый маскирующий компонент с полипептидом IL-2 или его функциональным фрагментом, и/или в линкере, соединяющем второй маскирующий компонент с полипептидом IL-2 или его функциональным фрагментом, в результате чего получают активируемую конструкцию маскированного полипептида IL-2. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, соединяющий второй маскирующий компонент с доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни. Конструкции маскированного полипептида IL-2, которые не предусматривают расщепляемого пептида в любом из линкеров, которые соединяют полипептид IL-2 или его функциональный фрагмент с первым маскирующим компонентом или вторым маскирующим компонентом, также называются неактивируемыми конструкциями маскированного полипептида IL-2 или неактивируемыми конструкциями полипептида IL-2, поскольку они не предусматривают расщепляемого пептида. Структура и композиция иллюстративных конструкций полипептида IL-2 представлены в таблице 4.

Таблица 4

Номер конструкции	Структура (направление от N- к C-концу)
AK041	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2

Также получают конструкции маскированного полипептида IL-2, которые предусматривают полипептид IL-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 IL-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 IL-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 IL-2 вариант осуществления предусматривает полипептид IL-2 или его функциональный фрагмент, соединенные с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и предусматривает второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, при этом полипептид IL-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 IL-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 IL-2 или его функциональный фрагмент со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, в результате чего получают активируемую конструкцию маскированного полипептида IL-2. Конструкции маскированного полипептида IL-2, которые не предусматривают расщепляемого пептида ни в линкере, который соединяет полипептид IL-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 IL-2 или неактивируемыми конструкциями полипептида IL-2, поскольку они не предусматривают расщепляемого пептида. Структура и композиция иллюстративных конструкций полипептида IL-2 представлены в таблице 5.

Также получают конструкции маскированного полипептида IL-15, которые предусматривают полипептид IL-15 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 IL-15 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. Некоторые из конструкций также предусматривают линкер, который соединяет маскирующий компонент с первым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, и/или линкер, который соединяет полипептид IL-15 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 IL-15 или его функциональный фрагмент со вторым доменом, обеспечивающим увеличение периода полужизни, в результате чего получают активируемую конструкцию маскированного полипептида IL-15. Конструкции маскированного полипептида IL-15, которые не предусматривают расщепляемого пептида ни в линкере, который соединяет полипептид IL-15 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 IL-15 или неактивируемыми конструкциями полипептида IL-15, поскольку они не предусматривают расщепляемого пептида. Структура и композиция иллюстративных конструкций полипептида IL-15 представлены в таблице 5.

Таблица 5

Номер конструкции	Структура (направление от N- к C-концу)
AK081	H-L1-C
	H
AK109	H-L1-MM
	H-C
AK110	H-L1-MM
	H-C
AK111	H-L1-C
	H-L1-MM
AK165	H-L1-C
	H
AK166	H-L1-C
	H-L1-MM

Номер конструкции	Структура (направление от N- к C-концу)
AK167	H-L1-C
	H
AK168	H-L1-C
	H-L1-MM
AK189	H-L1-C
	H-L1-MM
AK190	H-L1-C
	H-L1-MM
AK191	H-L1-C
	H-L1-MM
AK192	H-L1-C
	H-L1-MM
AK193	H-L1-C
	H-L1-MM
AK197	H-L1-C
	H-L1-MM
AK203	H-L1-C
	H-L1-MM
AK209	H-L1-C
	H-L1-MM
AK210	H-L1-C
	H-L1-MM
AK211	H-L1-C
	H-L1-MM
AK215	H-L1-C
	H-L1-MM
AK216	H-L1-C
	H-L1-MM
AK218	H-L1-C
	H-L1-MM
AK219	H-L1-C
	H-L1-MM
AK220	H-L1-C
	H-L1-MM
AK223	H-L1-C
	H-L1-MM
AK235	H-L1-C
	H
AK253	H-L1-C
	H
AK304	H-L1-C
	H
AK305	H-L1-C
	H-L1-MM
AK306	H-L1-C
	H
AK307	H-L1-C
	H-L1-MM

Номер конструкции	Структура (направление от N- к C-концу)
AK308	H-L1-C
	H
AK309	H-L1-C
	H-L1-MM
AK310	H-L1-C
	H
AK311	H-L1-C
	H-L1-MM
AK312	H-L1-C
	H
AK313	H-L1-C
	H-L1-MM
AK314	H-L1-C
	H
AK315	H-L1-C
	H-L1-MM
AK316	H-L1-C
	H-L1-MM
AK248	H-L1-C
	H-L1-MM

Пример 2. Определение характеристик маскированных полипептидов IL-2 и IL-15 in vitro

Характеристики конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15, полученных в примере 1, определяют с применением нескольких клеточных и функциональных анализов in vitro.

Получение

Плазмидами, кодирующими конструкции (например, конструкции маскированного полипептида IL-2 и конструкции маскированного полипептида IL-15), 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 1,8-2,8×10^6 клеток/мл или 0,85-1,20×10^6 клеток/м для клеток expi293 или клеток HEK293 соответственно, и жизнеспособностью, 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 x 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 мМ цитрата, pH 6,5, и затем промывали с помощью 15 объемов колонки 20 мМ цитрата, 500 мМ хлорида натрия, pH 6,5. Связанный белок элюировали из колонки с помощью 20 мМ цитрата, 100 мМ NaCl, pH 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 4x буфера для образцов Лэммли (BioRad, номер по каталогу 1610747). Для восстановленных образцов добавляли 0,1 M 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 A) и элюированных (E) образцах (т. е. белках, которые связывались с колонкой с белком A 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 и конструкциях маскированного полипептида IL-15 наряду с немаскированными исходными конструкциями или другими контролями для наблюдения за активацией 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 (p6) (97% живых) промывали с помощью 2x 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 Quantiblue (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 одном исследовании иллюстративную конструкцию маскированного полипептида IL-15 AK248 тестировали согласно данному протоколу с предварительным воздействием протеазой MMP10 или без него наряду с рекомбинантным человеческим IL-15 (rhIL-15) в качестве положительного контроля. Как показано на ФИГ. 45A и 45B, при применении конструкции маскированного полипептида IL-15 AK248 (без расщепления протеазой) не наблюдалось выявляемой активации пути JAK-STAT, однако после расщепления активирующей протеазой наблюдались высокие уровни активации пути JAK-STAT. Это демонстрирует, что иллюстративный полипептид IL-15 можно эффективно маскировать и также активировать посредством расщепления протеазой.

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 (например, конструкции маскированного полипептида IL-15 AK248 с предварительным воздействием протеазой MMP или без него или положительного контроля, такого как rhIL-15), 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 и конструкций маскированного полипептида IL-15, полученных в примере 1. В некоторых экспериментах для конструкций маскированного полипептида IL-2 планшеты для ELISA покрывают субъединицей рецептора, такой как IL-2Rα (также называемая CD25), IL- 2Rβ (также называемая CD122) или IL-2Rγ (также называемая CD132) или их комбинации. В некоторых экспериментах для конструкций маскированного полипептида IL-15 планшеты для ELISA покрыты субъединицей рецептора, такой как IL-15Rα, IL-2Rβ (также называемая CD122) или IL-2Rγ (также называемая CD132) или их комбинации. Обеспечивают связывание разведений конструкций маскированного полипептида IL-2 или конструкций маскированного полипептида IL-15 с субъединицей(субъединицами) рецептора и выявляют с применением вторичных антител к huFc-HRP. Связывание конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15 определяют в условиях с расщеплением протеазой и без него.

Связывание рецептора на поверхности клетки

Оценивают связывание рецептора на поверхности клетки для конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15, полученных в примере 1. Обеспечивают связывание разведений 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 вторичного антитела к huFc-FITC или к альбумину-FITC. Связывание конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15 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 конструкции маскированного и немаскированного полипептида IL-2, сенсорные чипы Reichert на основе карбоксиметилированного декстрана с гидрогелевой поверхностью покрывали конструкцией, представляющей интерес (например, конструкции маскированного

полипептида IL-2 или конструкции немаскированного полипептида IL-2) и иммобилизировали ее в концентрации 30 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 5,0, посредством иммобилизации по амино-группе 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 С. 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. 5A-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. 5A изображено взаимодействие между AK168 и CD25-Fc, на ФИГ. 5B изображено взаимодействие между AK168, активированным MMP, и CD25-Fc, и на ФИГ. 5C 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 (ka), константы диссоциации (kd), 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. 6A-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. 6A изображено взаимодействие между AK111 и CD122-Fc, на ФИГ. 6B изображено взаимодействие между AK111, активированным MMP, и CD122-Fc, и на ФИГ. 6C 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 (ka), константы диссоциации (kd), 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 не выявлено	110 нМ	N/A
AK081	0,875 нМ	347 нМ	N/A
AK109	1,67 нМ	Связывание не выявлено	118 нМ
AK110	0,911 нМ	Связывание не выявлено	195 нМ
AK111	0,4 нМ	Связывание не выявлено	235 нМ
AK168	Связывание не выявлено	Не определено	175 нМ
AK215	Связывание не выявлено		
AK216	Связывание не выявлено		
AK218	Слабое связывание		
AK219	Слабое связывание		
AK220	Слабое связывание или связывание не выявлено		
AK223	Связывание не выявлено		

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 конструкций маскированного полипептида IL-15 оценивают посредством проведения анализов связывания рецептора, описанных выше, после инкубации конструкций маскированного пептида IL-15 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 или конструкции маскированного полипептида IL-15 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 (например, конструкций маскированного полипептида IL-2) 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. 7A изображена иллюстративная структура маскированного полипептида IL-2 до (слева) и после (справа) расщепления протеазой, такой как протеаза, ассоциированная с микроокружением опухоли. На ФИГ. 7B 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 и IL-15, таких как CTLL2, YT, TF1B, LGL, HH и CT6, после обработки конструкциями маскированного полипептида IL-2 или конструкциями маскированного полипептида IL-15, 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. Для экспериментов, включающих конструкции маскированного полипептида IL-15, клетки высевают в 96-луночные планшеты для культур ткани в среды без IL-15 на 2-4 часа и затем обрабатывают конструкциями маскированного полипептида IL-15 в различных концентрациях. После инкубации при 37 градусах C 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 или конструкциями маскированного полипептида IL-15, 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-иллеры (NK), CD8+ T-клетки, CD4+ T-клетки и/или клетки Treg, определяют посредством окраски 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 конструкции маскированного полипептида IL-2 и конструкции маскированного полипептида IL-15 тестируют в условиях с расщеплением (например, активацией) протеазой и без него. 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, 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 разведения 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 или конструкциями маскированного полипептида IL-15, полученными в примере 1. PBMC обрабатывают конструкциями в течение указанного промежутка времени и затем непосредственно фиксируют для сохранения статуса фосфорилирования белков, таких как STAT5. 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 конструкции маскированного полипептида IL-2 или конструкции маскированного полипептида IL-15 тестируют в условиях с расщеплением (например, активацией) протеазой и без него. В некоторых экспериментах PBMC 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 пермеабилизированные PBMC 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 или конструкциями маскированного полипептида IL-15, 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 или конструкции маскированного полипептида IL-15 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 уровень общего STAT5 и уровень фосфорилированного STAT5.

В некоторых исследованиях уровни внутриклеточной активации STAT5 (сигнал pSTAT5), индуцированной IL-2, определяли следующим способом. Замороженные PBMC 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°C в течение 20 мин. Затем клетки фиксировали с помощью 200 мкл/лунка буфера для фиксации (eBiosciences) при 4°C в течение ночи. После центрифугирования фиксированные клетки повторно суспендировали в 200 мкл холодного буфера BD Phosflow и инкубировали при 4°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 (UCHT1, 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 C125A). Как показано на ФИГ. 10A-10D, конструкция маскированного полипептида IL-2 AK111 демонстрировала сниженную активацию STAT5 по сравнению с конструкцией немаскированного полипептида IL-2 AK081. На ФИГ. 10D представлена EC50 (пМ) и данные по кратности изменения для конструкций AK081, AK111, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На ФИГ. 11A-11D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением иллюстративных конструкций AK167 и AK168, а также контролей, которые включали rhIL-2 и антитело к RSV. Также тестировали контроль без обработки. Конструкция AK168 представляет собой иллюстративную конструкцию маскированного полипептида IL-2, которая предусматривает мутантную форму полипептида IL-2, которая обеспечивает устранение или снижение связывания CD25. Конструкция AK167 представляет собой исходную немаскированную форму конструкции AK168, которая предусматривает такой же мутантный полипептид IL-2. Как показано на ФИГ. 11A-11C, немаскированная конструкция AK167 демонстрировала сниженную активацию STAT5 по сравнению с контролем, представляющим собой rhIL-2, и конструкция маскированного полипептида IL-2 AK168 не индуцировала поддающейся выявлению активации STAT5. На ФИГ. 11D представлена EC50 (пМ) и данные по кратности изменения для конструкций AK167, AK168, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. EC50 конструкции AK168 не поддавалась выявлению (n.d.).

На ФИГ. 12A-12D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением иллюстративных конструкций AK165 и AK166, а также изотипического контроля и контроля, представляющего собой IL-2-Fc, которые предварительно подвергались (+ MMP10) или не подвергались воздействию

протеазы MMP10. Конструкция AK166 представляет собой иллюстративную конструкцию маскированного полипептида IL-2, которая предусматривает форму полипептида IL-2 дикого типа (за исключением мутации C125A). Конструкция AK165 представляет собой исходную немаскированную форму конструкции AK166, которая предусматривает такой же полипептид IL-2. Обозначения, показанные на ФИГ. 12A, также применимы для ФИГ. 12B, и обозначения, показанные на ФИГ. 12C, также применимы для ФИГ. 12D. Как показано на ФИГ. 12A-12D, активация STAT5 являлась значительно сниженной для конструкции маскированного AK166 (без расщепления протеазой), но восстанавливалась до уровней, сходных с таковыми для контроля, представляющего собой IL2-Fc, после воздействия активирующей протеазой MMP10.

На ФИГ. 13A-13C изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением иллюстративных конструкций AK109 и AK110, а также изотипического контроля и контроля, представляющего собой IL-2-Fc, которые предварительно подвергались (+ MMP10) или не подвергались воздействию протеазы MMP10. Конструкции AK109 и AK110 представляют собой иллюстративные конструкции маскированного полипептида IL-2, которые предусматривают домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, содержащие разные мутации, способствующие гетеродимеризации. Обозначения, показанные на ФИГ. 13B, также применимы для ФИГ. 13A. Как показано на ФИГ. 13A-13C, активация STAT5 являлась значительно сниженной для маскированной конструкции AK109 и AK110 (без расщепления протеазой), но значительно повышалась до уровней, достигающих таковые для контроля, представляющего собой IL2-Fc, после воздействия активирующей протеазой MMP10.

На ФИГ. 14A-14D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, с применением конструкций AK211, AK235, AK253, AK306, AK310, AK314 и AK316, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. Это предусматривает конструкции, которые представляют собой исходные немаскированные конструкции (AK235, AK253, AK306, AK310, AK314), которые содержат различные мутации, которые модулируют связывание CD25. На ФИГ. 14D представлены данные по EC50 для каждой из тестируемых конструкций, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На ФИГ. 15A-15D изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, с применением конструкций AK081, AK167, AK216, AK218, AK219, AK220 и AK223, которые были активированы протеазой, а также контроля, представляющего собой rhIL-2. Также тестировали контроль без обработки. Это предусматривает конструкции маскированного полипептида IL-2 (AK216, AK218, AK219, AK220 и AK223), 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 EC50 для каждой из тестируемых конструкций, а также контроля, представляющего собой rhIL-2.

На ФИГ. 16A-16C изображены результаты исследований активации STAT5,

описанных выше, осуществленных с применением конструкций AK081, AK189, AK190 и AK210, а также контроля, представляющего собой антитело к RSV. Это предусматривает конструкции маскированного полипептида IL-2 (AK189, AK190, AK210), которые содержат полипептид IL-2, содержащий мутацию C125A, 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 расщепления протеазой. Обозначения, показанные на ФИГ. 16A, также применимы для ФИГ. 16B и 16C.

На ФИГ. 17A-17C изображены результаты исследований активации STAT5, описанных выше, осуществленных с применением конструкций AK167, AK191, AK192 и AK193, а также контроля, представляющего собой антитело к RSV. Это предусматривает конструкции маскированного полипептида IL-2 (AK189, AK190, AK210), которые содержат полипептид IL-2, содержащий мутации R38A, F42A, Y45A, E62A и C125A, 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 расщепления протеазой. Обозначения, показанные на ФИГ. 17A, также применимы для ФИГ. 17B и 17C.

Пример 3. Определение характеристик маскированных полипептидов IL-2 и IL-15 in vivo

Фармакокинетика

Фармакокинетику конструкций маскированного полипептида IL-2 и/или конструкций маскированного полипептида IL-15, полученных в примере 1, оценивают in vivo с применением моделей на мышах.

Мышей обрабатывают конструкциями 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. Конструкции маскированного полипептида IL-15 выявляют в образцах

плазмы крови после разбавления в PBS Tween с помощью ELISA, специфичных в отношении IL-15 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.

Фармакокинетику конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15 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 x10^5 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 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, AK032, AK081, AK111, AK167, AK168, AK191, AK197, AK203, AK209 и AK211. 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 вторичные антитела к IgG человека (ab97225, Abcam) или CD122 (клон 9A2, Ancell) и IL-2 (Poly5176, Biolegend) использовали для выявления уровней общего и нерасщепленного лекарственного средства соответственно.

На ФИГ. 18A-18D описаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся, как описано выше, у мышей, несущих опухоль, с применением конструкций AK032, AK081, AK111, AK167 и AK168, а также контроля, представляющего собой антитело к RSV. На ФИГ. 18A представлено упрощенное изображение структуры каждой из тестируемых конструкций. Как указано, AK111 и AK168 представляют собой иллюстративные конструкции маскированного полипептида IL-2. Конструкции AK167 и AK168 предусматривают мутации (R38A, F42A, Y45A и E62A), которые обеспечивают устранение или снижение связывания с CD25. На ФИГ. 18A показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IgG человека, на ФИГ. 18C 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. 19A-19D описаны результаты фармакокинетических исследований, проводившихся, как описано выше, у мышей, несущих опухоль, с применением конструкций AK167, AK191 AK197, AK203, AK209 и AK211, а также контроля, представляющего собой антитело к RSV. На ФИГ. 19A представлено упрощенное изображение структуры каждой из тестируемых конструкций. Как указано, AK168, AK191, AK197, AK203 и AK209 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. 19B показаны уровни Fc в плазме крови (мкг/мл), определенные посредством выявления IgG человека, на ФИГ. 19C 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. 19B, 19C 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 для конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15, 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+ Т-клетки, NK-клетки и клетки Treg, а также отношение CD8+ Т-клеток и NK-клеток к CD4+ CD25+ FoxP3+ клеткам Treg. В некоторых экспериментах мышей оценивают в отношении транссудации, 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 транссудацию 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 AK081, AK111, AK167 и AK168. 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 транссудации 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. 25A-50D изображены результаты исследования in vivo, описанного выше, для оценки транссудации при применении иллюстративных конструкций маскированного полипептида IL-2 AK111 и AK168, а также конструкций немаскированного полипептида IL-2 AK081 и AK167 и контроля, представляющего собой антитело к RSV. На ФИГ. 25A показана процентная доля (%) потери веса тела, и на ФИГ. 25B, 25C 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. 26A и 26B 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. 27A и 27B для печени и легкого соответственно. Для каждого изображено среднее число мононуклеарных клеток в печени (ФИГ. 27A) и среднее число мононуклеарных клеток в легком (ФИГ. 27B). Как показано на ФИГ. 27B, 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 или конструкциями маскированного полипептида IL-15, 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+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток памяти, активированных NK-клеток, CD4+ Т-клеток и CD4+ 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 $x10^5$ клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 $мм^3$ (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. В день 5 мышей подвергали эвтаназии посредством асфиксии с помощью CO2 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 ACK (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 (Milenyi) 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 AK032, AK081, AK111, AK167 и AK168, а также контроля, представляющего собой IgG к RSV, показаны на ФИГ. 20A-20L. AK111 и AK168 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 AK167, AK168, AK191, AK197, AK203, AK209 и AK211, а также контроля, представляющего собой IgG к RSV, показаны на ФИГ. 21A-21L. AK168, AK191, AK197, AK203 и AK209 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 AK211.

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 AK235, AK191, AK192, AK193, AK210, AK189, AK190 и AK211, показаны на ФИГ. 22A-22L. AK191, AK192, AK193, AK210, AK189 и AK190 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. AK189, AK190, и AK210 содержат полипептид IL-2, предусматривающий мутацию C125A, и AK191, AK192 и AK193 содержат полипептид IL-2, предусматривающий мутации C125A, R38A, F42A, Y45A и E62A. Конструкция AK235 представляет собой немаскированную конструкцию, и конструкция AK211 содержит нерасщепляемую линкерную последовательность. Статистический анализ выполняли с применением однофакторного ANOVA при сравнении с нерасщепляемой конструкцией AK211.

Результаты исследований, в ходе которых тестировали активацию Т-клеток in vivo в селезенке, крови и опухоли, выполненных как описано выше, при использовании конструкций AK235, AK191, AK192, AK193, AK210, AK189, AK190 и AK211, как описано выше, показаны на ФИГ. 23A-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 AK211.

Расщепление in vivo

Оценивают расщепление конструкций маскированного цитокина IL-2 (например, конструкций маскированного полипептида IL-2 или конструкций маскированного полипептида IL-15) 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 или IL-15.

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 антител к IgG человека (клон M1310G05, Biolegend) в качестве антитела захвата и различных вторичных антител. Конъюгированные с HRP или биотином вторичные антитела к IgG человека (ab97225, Abcam) или CD122 (клон 9A2, Ancell) и IL-2 (Poly5176, Biolegend) 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. 24A-24D изображены результаты исследований, в ходе которых тестировали расщепление in vivo иллюстративных конструкций маскированного полипептида IL-2 AK168 (последовательность расщепляемого пептида: MPYDLYHP; SEQ ID NO: 24) и AK209 (последовательность расщепляемого пептида: VPLSLY; SEQ ID NO: 28). Конструкция AK167 представляет собой конструкцию расщепляемого немаскированного полипептида IL-2, которая содержит тот же полипептид IL-2, что и конструкция маскированного AK168. Как показано на ФИГ. 24A-24D, как маскированные (AK168 и AK209), так и немаскированные (AK167) конструкции эффективно расщеплялись, и обе последовательности расщепляемого пептида расщеплялись. На ФИГ. 24E изображены результаты фармакокинетического исследования общей концентрации IgG в плазме крови (мкг/мл) для общих уровней конструкций AK167, AK168 и AK209 и для уровней нерасщепленных форм каждой конструкции.

Эрадикация опухоли и подавление метастазирования

Способность конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15, 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+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток памяти, активированных NK-клеток, CD4+ Т-клеток и CD4+ клеток Treg.

Способность конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15 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 или конструкциями маскированного полипептида IL-15, 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 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~125 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения доз AK081, AK111, AK167 или AK168, составляющих 2 мг/кг, или антитела к RSV в качестве контроля в PBS. Мышам вводили дозы внутрибрюшинно три раза в неделю в количестве 6 доз. Рассчитывали объем опухоли (длина*(ширина^2)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. На ФИГ. 28A и 28B 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. 28A, обработка с применением иллюстративных конструкций полипептида IL-2, включая маскированные конструкции AK111 и AK168, приводила к подавлению роста опухоли с течением времени по сравнению с контролем, представляющим собой антитело к RSV. Как показано на ФИГ. 28B, наблюдалось общее отсутствие снижения веса тела, если мышей обрабатывали маскированными конструкциями AK111 и AK168.

Биологическая активность у макаков-крабоедов

Биологическую активность in vivo конструкций маскированного полипептида IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15, 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 IL-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 IL-2 и конструкций маскированного полипептида IL-15 определяют посредством ELISA, PAGE и масс-спектрометрии.

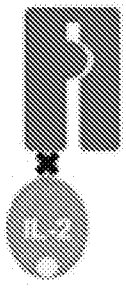
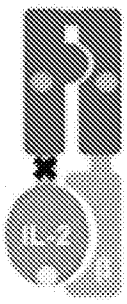
Для тестирования профиля безопасности иллюстративных конструкций маскированного полипептида IL-2 у приматов, отличных от человека, проводят исследование с подбором дозы в соответствии со следующим способом. Группы из 3 здоровых самцов макаков-крабоедов (Macaca fascicularis) произвольно распределяют для получения однократной внутривенной болюсной дозы, составляющей 2 мл/кг, активируемых (т. е. расщепляемых) белков маскированного полипептида IL-2 или белков нерасщепляемого маскированного полипептида IL-2 при 10, 30 и 100 нмоль/кг в 100 нМ 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 транссудации. PK 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 x10^5 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 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.

AK443 (VPLSLY) Выключенный IL-2	
AK211	
AK235 (VPLSLY)	
AK209 (VPLSLY)	
AK471 (VPLSLY) Мутантный FcRn	

Иммунофенотипирование выполняли с применением способа на основе FACS. В

день 5 мышей подвергали эвтаназии посредством асфиксии с помощью CO2 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 ACK (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 вторичные антитела к IgG человека (ab97225, Abcam) или CD122 (клон 9A2, Ancell) и IL-2 (Poly5176, Biolegend) использовали для выявления уровней общего и нерасщепленного лекарственного средства соответственно.

AK471 с мутацией I253A в FcRn индуцировала устойчивое размножение CD8 T-клеток в микроокружении опухоли, оставаясь при этом неактивной по периферии, как показано на фигурах 29A и 29B.

AK471 характеризуется незначительно более коротким периодом полужизни по сравнению с аглико-hIgG1, как показано на фигурах 30 A, B и C.

Отсутствует подтверждение расщепления или декапитации для AK471 в плазме крови (фигуры 31 A, B и C).

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 мМ цитрат с pH 5,0, 20 мМ гистидин с pH 6,0 и 20 мМ Tris с pH 8,0. pH каждой калибровали при комнатной температуре (примерно 27C) 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 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 33A и 33B. Обозначения представляют собой номера «AK» молекул, где AK341 представляет собой мутантную форму с заменой Cys на Ser, и AK209 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 тем как образцы загружали в 96-луночный планшет для ПЦР. Рекомбинантный 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 33A-33D. Обозначения представляют собой номера «AK» молекул, где AK341 представляет собой мутантную форму с заменой Cys на Ser, и AK209 представляет собой контроль.

Пример 6

Применяемые конструкции являются следующими

№ АК	Субстрат для протеазы	Сайт для протеазы на	Домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни
AK209	VPLSLY	IL-2	agly-hIgG1
AK341*	VPLSLY	IL-2	agly-hIgG1
AK438	VPLSLY	CD122	agly-hIgG1
AK471	VPLSLY	IL-2	FcRn I253A
AK508	VPLSLY	CD122	FcRn I253A
AK504	VPLSLY	IL-2	hIgG4
AK511	VPLSLY	CD122	hIgG4
AK203	DSGGFMLT	IL-2	agly-hIgG1
AK442	DSGGFMLT	CD122	agly-hIgG1
AK168	MPYDLYHP	IL-2	agly-hIgG1
AK252	MPYDLYHP	CD122	agly-hIgG1
AK509	MPYDLYHP	IL-2	FcRn I253A
AK510	MPYDLYHP	CD122	FcRn I253A
AK191	RAAAVKSP	IL-2	agly-hIgG1
AK503	RAAAVKSP	CD122	agly-hIgG1
AK211 - Нерасщепляемая			
AK253 - Исходная (немаскированная); без сайта расщепления; всегда активная			

AK341* содержит две мутации cys → ser в CD122

Противоопухолевая активность - AK438 и AK442

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (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^2)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм3) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 34A и B.

Сравнение размножения CD8 Т-клеток на периферии (селезенка) и в опухоли - AK438 и AK442

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 $x10^5$ клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 $мм^3$ (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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 ACK (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 AK211) (*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001).

Результаты показаны на фигурах 35A и B.

Противоопухолевая активность - AK252 и AK438, AK209, AK471

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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^2)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм3) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 36A и B.

Сравнение размножения CD8 Т-клеток на периферии (селезенка) и в опухоли - AK252 и AK438, AK209, AK471

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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 ACK (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 AK211) (*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001;

****P<0,0001).

Результаты показаны на фигурах 37A и B.

Противоопухолевая активность - AK252 и AK442, AK203, AK508 и AK510

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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^2)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм3) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 38A и B.

Сравнение размножения CD8 Т-клеток на периферии (селезенка) и в опухоли - AK252 и AK442), AK203, AK508 и AK510

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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 ACK (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 AK211) (*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001).

Результаты показаны на фигурах 39A и B.

Противоопухолевая активность - AK252, AK508, AK509, AK510, и AK511

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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^2)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм3) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 40A-40D.

Сравнение размножения CD8 Т-клеток на периферии (селезенка) и в опухоли - AK252, AK508, AK509, AK510, AK511

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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 ACK (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 AK211) (*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 41A и B.

Противоопухолевая активность - AK252, AK438, AK442), AK209, AK341

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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^2)/2) с применением штангенциркуля и регистрировали показатели веса тела два раза в неделю. Мышей умерщвляли при достижении гуманных конечных точек опухолевой нагрузки (2000 мм3) или потери веса тела вследствие токсичности (20%).

Результаты показаны на фигурах 42A и 42B.

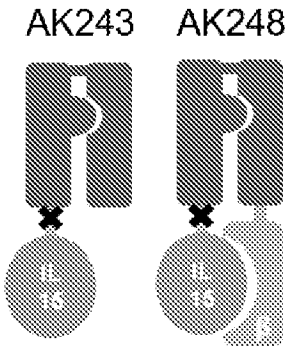
Спленомегалия и отек легких - AK252, AK438, AK442, AK209, AK341

Самок мышей C57BL/6 приобретали в Charles River Laboratories, и их возраст составлял 8-10 недель на момент начала исследования. Опухолевые клетки MC38 (5 x105 клеток на мышь) вводили посредством подкожной инъекции в правый бок каждой мыши. При достижении размера опухоли, составляющего ~100 мм3 (день 0), мышей рандомизировали для получения AK253 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 43A и 43B.

Пример 7. Гетерооккклюзия IL-15

В данном примере применяли следующие конструкции



	AK243	AK248
Плазмиды	DNA363/DNA158	DNA363/DNA187
Сайт расщепления	MPYDLYHP	MPYDLYHP
Линкерная последовательность	GGSSPPMPYDLYHPSG PGSGS	GGSSPPMPYDLYHPSG PGSGS
Активная молекула	IL-15 дикого типа	IL-15 дикого типа
Окклюдирующая молекула	Не применимо	CD122

Биологический анализ IL-15 с использованием репортерного гена Интерлейкин-15 (IL-15) секретируется рядом типов клеток, включая моноциты, макрофаги, дендритные и эпителиальные клетки. IL-15 способствует активации и размножению естественных киллеров (NK), естественных киллерных T-клеток (NKT) и CD8+ T-клеток памяти и, в отличие от IL-2, он не влияет на регуляторные CD4+ T-клетки (Treg) и не стимулирует индуцируемую активацией гибель клеток (AICD). С помощью передачи сигнала IL-15 можно активировать несколько путей, обеспечивая влияние на пролиферацию клеток, антиапоптотическую выживаемость и цитотоксические эффекторные функции. Биолюминесцентный клеточный анализ IL-15 применяли для количественного определения IL-15 с применением пути на основе механизма действия цитокина. Анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, флакон с клетками IL-15 Bioassay (Promega) размораживали и добавляли к теплому буферу для анализа.

Суспензию клеток перемешивали и высевали. Серийные разбавления конструкций IL-15 наносили на клетки и инкубировали в течение 6 часов. Биолюминесцентный реагент добавляли в лунки, инкубировали и измеряли люминесценцию. Исходные данные вычитали из необработанных данных и данные подвергали нелинейному аппроксимированию: [агонист] по сравнению с ответом - переменный угловой коэффициент (четыре параметра). Показано значение EC50 для каждой конструкции.

Результаты показаны на фигуре 45A

Тестирование молекул IL-15 с помощью клеток HEK-Blue IL-2: клеток HEK-Blue IL-2 с репортерным геном, разработанных компанией Invivogen, было специально создано для мониторинга активации пути JAK-STAT. Данные клетки были получены посредством стабильной трансфекции клеток HEK293 с помощью генов IL-2Rα, IL-2Rβ и IL-2Rγ человека

наряду с генами JAK3 и STAT5 человека с получением полностью функционального пути передачи сигнала IL-2. Кроме того, также был введен репортерный ген SEAP, индуцируемой STAT5. После стимуляции клетки HEK-Blue™ IL-2 запускают активацию STAT5 и последующую секрецию SEAP. Мониторинг уровней SEAP, индуцируемой STAT5, можно без труда осуществлять с применением QUANTI-Blue™. Клетки HEK-Blue IL-2 можно применять для подтверждения функциональности, токсичности и вариабельных эффектов дозировки IL-2 человека или мыши. Клетки HEK Blue IL-2 выращивали в средах для пересева до ~80% конфлюэнтности. Промытую суспензию отдельных клеток в средах для анализа высевали, и серийные разбавления молекул IL-15 в средах для анализа добавляли к клеткам. Планшет инкубировали при 37oC в течение 24 часов. Через 24 ч. получали раствор Quanti-Blue (Invivogen) и надосадочную жидкость клеток добавляли к раствору Quanti-Blue и инкубировали в течение 1-2 ч. при 37oC. Измеряли поглощение при 625 нм. Анализ данных выполняли в Graphpad Prism версии 8.3. Исходные данные вычитали из необработанных данных и данные подвергали нелинейному аппроксимированию: [агонист] по сравнению с ответом - переменный угловой коэффициент (четыре параметра). Регистрировали значение EC50 для каждой конструкции IL-15.

Результаты показаны на фигуре 45B.

Пример 8

Расщепление молекул IL-15 и анализ посредством SDS-PAGE и вестерн-блоттинга с использованием антител к IL-15

Расщепление с помощью рекомбинантной MMP

Для молекул IL-15 осуществляли замену буфера на буфер MMP (50 мМ Tris pH 8,0, 150 мМ NaCl, 10 мМ CaCl2). Концентрации измеряли с использованием поглощения A280.

Каждую конструкцию разбавляли до 1 мкМ и разделяли на две аликвоты объемом 100 мкл.

200 нг предварительно активированной MMP9 или MMP10 добавляли в одну пробирку на конструкцию. Другая пробирка на конструкцию содержала такое же

количество только добавленного буфера (без образцов протеазы).

Образцы инкубировали при 37oC в течение 16-18 ч.

Анализ посредством SDS-PAGE

Образцы получали в буфере для образцов для анализа посредством SDS-PAGE.

12 мкл конструкции+4 мкл 4x буфера Лэммли (с BME для восстановленных образцов, без BME для невосстановленных образцов).

Образцы кипятили при 95oC в течение 10 мин.

Наносили 15 мкл каждого образца на лунку в 18-луночный Stain Free SDS-PAGE (BioRad).

Подавали ток, 200 В в течение 35 мин.

Белок выявляли на геле с применением инструмента для визуализации BioRad, выявление без окрашивания с активацией 45 с.

Анализ посредством вестерн-блоттинга с использованием антител к IL-15

Вышеописанный SDS-PAGE переносили на нитроцеллюлозную мембрану с применением системы полусухого блоттинга.

Буфер для переноса: 200 мл 5x буфера для переноса (BioRad), 600 мл H2O и 200 мл этанола.

Программа турбо-переноса: 2,5 А, 25 В в течение 7 мин.

Мембрану блокировали с помощью блокирующего раствора (1x TBS+1% казеиновый блокатор, BioRad) в течение 1-2 ч., встряхивая при комнатной температуре.

Мембрану зондировали с помощью pAb кролика к IL-15 (ab7213, Abcam), разбавленного в соотношении 1:500 в блокирующем растворе, в течение 2 ч., встряхивая при комнатной температуре.

Мембрану промывали с помощью TBS-Tween 3 раза в течение 5 мин. на каждую промывку, встряхивая при комнатной температуре.

Вторичные антитела к IgG кролика, конъюгированные с HRP (CST № 7074), разбавленные в соотношении 1:2000 в блокирующем растворе, добавляли к мембране на 2 ч., встряхивая при комнатной температуре.

Мембрану промывали с помощью TBS-Tween 3 раза в течение 5 мин. на каждую промывку, встряхивая при комнатной температуре.

Мембрану проявляли посредством добавления 12 мл свежеприготовленного хемилюминесцентного субстрата (Thermo № 37069) в течение 1 мин., встряхивая при комнатной температуре.

Хемилюминесцентный сигнал измеряли с применением инструмента для визуализации BioRad с настройками для хемилюминесцентного блоттинга.

Изображения анализировали с применением программного обеспечения BioRad Image Lab.

Молекулы, содержащие MPYDLYP

Конструкции

Конструкция	Сайт	Инфлом. на платформе Benchling
AK243	MPYDLYHP	DNA363/DNA158
AK244	NC	DNA364/DNA158
AK245	MPYDLYHP	DNA365/DNA158
AK246	MPYDLYHP	DNA366/DNA158
AK248	MPYDLYHP	AK248 DNA363/DNA187
AK249	NC	DNA364/DNA187
AK250	MPYDLYHP	DNA365/DNA187
AK251	MPYDLYHP	DNA366/DNA187

Молекулы, содержащие MPYDLYHP, расщепляются с помощью MMP10 - ***контроли NC AK244 и AK249 не расщепляются***

Результаты показаны на фигурах 46A (SDS-PAGE без окрашивания) и B (вестерн-блоттинг с использованием антител к IL-15).

Активность AK245 снижена в 40 раз по сравнению с rhIL-15 - ***не возвращается к полной активности после ферментативной активации***

Результаты показаны на фигурах 47A, B, C и D.

Активность AK248 нельзя рассчитать с применением настоящих серий разбавления - ***активность полностью восстанавливается после ферментативной активации***

Результаты показаны на фигурах 48A, B, C и D.

Молекулы, содержащие VPLSLY

Конструкция	Сайт	Информ. на платформе Benchling
AK401	VPLSLY	CD122, IL15RaSushi, IL15 V1 с простым выступом Fc
AK402	VPLSLY	CD122, IL15RaSushi, IL15 V2 с простым выступом Fc
AK403	VPLSLY	CD122, IL15RaSushi, IL15 V3 с простым выступом Fc
AK457	VPLSLY	Выступ: Fc-IL15(WT)_VPLSLY DNA556 +Впад hFc(N297A)-hCD122 (WT) DNA187
AK458	VPLSLY	Выступ: Fc-IL15(D22A)_VPLSLY DNA557 +Впад hFc(N297A)-hCD122 (WT) DNA187
AK459	VPLSLY	Выступ: Fc-IL15(E46A)_VPLSLY DNA558 + Впад hFc(N297A)-hCD122 (WT) DNA187
AK460	VPLSLY	Высту Fc-IL15(E53A)_VPLSLY DNA559 + Впад hFc(N297A)-hCD122 (WT) DNA187
AK461	VPLSLY	Выступ:Fc-IL15(E46A, E53A)_VPLSLY DNA560 +Впад hFc(N297A)-hCD122 (WT) DNA187

Молекулы, содержащие VPLSLY, частично расщепляются с помощью MMP9

Результаты показаны на фигурах 49A (SDS-PAGE без окрашивания) и B (вестерн-блоттинг с использованием антител к IL-15

Активность AK457 нельзя рассчитать с применением настоящих серий разбавления - ***не возвращается к полной активности после ферментативной активации***

Результаты показаны на фигурах 50A, B, C и D.

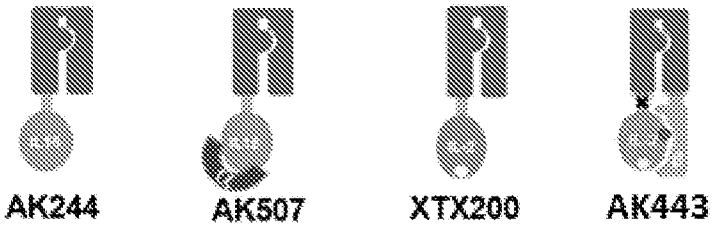
Активность AK458, AK459 и AK461 нельзя рассчитать с применением настоящих серий разбавления

Результаты показаны на фигурах 51A, B, C и D.

Подразумевается, что результаты настоящего изобретения не ограничены 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.

Пример 9

В данном примере применяли следующие конструкции**:**



AK244 представляет собой конструкцию немаскированного IL-15.

AK507 представляет собой конструкцию немаскированного IL-15, содержащую нековалентно связанный домен Il-15Rα (sushi).

XTX200 конструкцию немаскированного IL-2.

AK443 представляет собой расщепляемую маскированную конструкцию с выключенным IL-2.

Конструкции IL-15, содержащие нековалентно связанный домен Il-15Rα (sushi), являются более активными, чем конструкции без домена sushi.

Дозозависимая активация CD8 Т-клеток и NK-клеток с помощью AK244 и AK507 наблюдалась как на периферии, так и в микроокружении опухоли. AK507 демонстрировала более высокую активность при более низком уровне дозы (0,5 мг/кг) в отношении активации CD8 Т-клеток. AK507 является более активной *in vivo*, чем AK244.

Результаты показаны на фигурах 52A-D.

Конструкции IL-15, содержащие нековалентно связанный домен Il-15Rα (sushi), демонстрируют сходный профиль PK по сравнению с конструкциями без домена sushi.

Как AK244, так и AK507 характеризуются сходным линейным профилем PK по сравнению с XTX200.

Результаты показаны на фигуре 53.

Для конструкций IL-15, содержащих нековалентно связанный домен Il-15Rα (sushi), показано развитие более тяжелых побочных эффектов и, таким образом, более высокая активность по сравнению с конструкциями без домена sushi.

Для AK507 показано развитие более тяжелой спленомегалии и легочной токсичности, чем для AK244. Для AK507 показана 100% летальность в день 5 и дозозависимое увеличение веса легких.

Обработка	Доза	Клиническое наблюдение	Летальность до дня 5
XTX200	0,5 мг/кг		0/0
AK244	0,5 мг/кг		0/0
	1,5 мг/кг		0/0
	5 мг/кг		0/0
AK507	0,5 мг/кг		0/0
	1,5 мг/кг	Слабость 3/4	0/0
	5 мг/кг		4/4
AK443	5 мг/кг		0/0

Результаты показаны на фигурах 54A и B.

Пример 10

В данном примере применяли следующую схему исследования

		Тестируемый объект	M.W. (кДа)	Примерная доза (мг/кг)	Фактическая доза (нмоль/кг)	Фактическая доза (мг/кг)
	1	AK253 (IL2 немаскированный, положительный контроль)	67	2	22,2	1,49
	2	Только среда-носитель (отрицательный контроль)	92	6	66,6	6,13
WT IL-15 + WT sushi	3	IL-15 немаскированный AK507	65	0,6	6,7	0,43
	4	IL-15 немаскированный AK507	65	2	22,2	1,45
	5	IL-15 маскированный нерасщепляемый AK564	~90	2	22,2	2
	6	IL-15 маскированный нерасщепляемый AK564	~90	6	66,6	6
	7	IL-15 маскированный нерасщепляемый AK564	~90	20	222	20
N71Q IL-15 + WT sushi	8	IL-15 немаскированный AK595	65	0,6	6,7	0,43
	9	IL-15 немаскированный AK595	65	2	22,2	1,45
	10	IL-15 маскированный нерасщепляемый AK596	~90	2	22,2	2
	11	IL-15 маскированный нерасщепляемый AK596	~90	6	66,6	6
	12	IL-15 маскированный нерасщепляемый AK596	~90	20	222	20

Конструкции IL-15, содержащие нековалентно связанный sushi, можно эффективно «маскировать» с помощью маскирующего компонента, обеспечивающего увеличение периода полужизни и уровень воздействия лекарственного средства.

При сравнении AK507 (немаскированная, sushi) с AK564 (маскированная, нерасщепляемая, sushi) и AK595 (немаскированная, sushi+одиночная мутация IL-15 N71Q) с AK596 (маскированная, нерасщепляемая, sushi+одиночная мутация IL-15 N71Q) маскированные конструкции характеризуются более длительными периодами полужизни по сравнению с соответствующими немаскированными конструкциями. Пропорциональность дозе также достигается в случае маскированных конструкций.

Результаты показаны на фигурах 55A и B.

Конструкции маскированного IL-15, содержащие нековалентно связанный sushi, характеризуются отличающимся клиническим эффектом по сравнению с конструкциями немаскированного IL-15, содержащими нековалентно связанный

sushi.

При сравнении AK507 (немаскированная, sushi) с AK564 (маскированная, нерасщепляемая, sushi) и AK595 (немаскированная, sushi+одиночная мутация IL-15 N71Q) с AK596 (маскированная, нерасщепляемая, sushi+одиночная мутация IL-15 N71Q)

% потерю BW наблюдали для немаскированных конструкций, но не для маскированных конструкций.

Результаты показаны на фигурах 56A и B.

Процентная доля Treg в опухоли оставалась постоянной для маскированных и немаскированных конструкций. Процентная доля CD8+ Т-клеток в опухоли была увеличена для немаскированных конструкций.

Результаты показаны на фигурах 57A и B.

Соотношение CD8:Treg не повышено для маскированных конструкций. Наблюдается улучшение по сравнению с AK253 в эквивалентной дозе.

Результаты показаны на фигуре 58.

Процентная доля NK-клеток среди популяции CD45+ клеток в опухоли увеличена в случае немаскированных конструкций. Это указывает на повышение уровня рекрутирования или пролиферации NK по сравнению с другими популяциями лейкоцитов.

Результаты показаны на фигуре 59.

Увеличение процентной доли пролиферирующих и активированных NK-клеток в опухоли наблюдалось для немаскированных конструкций.

Результаты показаны на фигурах 60A и B.

Маскированные конструкции индуцировали более низкую процентную долю Ki-67+ и ICOS+ NK-клеток в крови. Повышение дозы может нивелировать эффект маскирования в крови.

Результаты показаны на фигурах 61A-D.

Пример 11

В данном примере применяли следующие конструкции:

Молекула АК	**Ключевые характеристики конструкции**
AK507	Домен IL-15 WT Немаскированная Нековалентно связанный sushi
AK564	Домен IL-15 WT Маскированная и нерасщепляемая Нековалентно связанный sushi
AK595	Домен IL-15 с одиночной мутацией N71Q Немаскированная Нековалентно связанный sushi
AK596	Домен IL-15 с одиночной мутацией N71Q Маскированная и нерасщепляемая Нековалентно связанный sushi
AK900	Домен IL-15 с одиночной мутацией N112Q Немаскированная

	Нековалентно связанный sushi
AK906	Домен IL-15 с одиночной мутацией N112Q Маскированная и нерасщепляемая Нековалентно связанный sushi
AK901	Домен IL-15 с одиночной мутацией N79Q Немаскированная Нековалентно связанный sushi
AK907	Домен IL-15 с одиночной мутацией N79Q Маскированная и нерасщепляемая Нековалентно связанный sushi
AK902	Домен IL-15 с двойной мутацией N79Q; N112Q Немаскированная Нековалентно связанный sushi
AK908	Домен IL-15 с двойной мутацией N79Q; N112Q Маскированная и нерасщепляемая Нековалентно связанный sushi
AK903	Домен IL-15 с двойной мутацией N71Q; N112Q Немаскированная Нековалентно связанный sushi
AK909	Домен IL-15 с двойной мутацией N71Q; N112Q Маскированная и нерасщепляемая Нековалентно связанный sushi
AK904	Домен IL-15 с двойной мутацией N71Q; N79Q Немаскированная Нековалентно связанный sushi
AK910	Домен IL-15 с двойной мутацией N71Q; N79Q Маскированная и нерасщепляемая Нековалентно связанный sushi
AK905	Домен IL-15 с тройной мутацией N71Q; N79Q; N112Q Немаскированная Нековалентно связанный sushi
AK911	Домен IL-15 с тройной мутацией N71Q; N79Q; N112Q Маскированная и нерасщепляемая Нековалентно связанный sushi

Добавление одиночной, двойной или тройной мутации в домен IL-15 изменяет паттерн гликозилирования молекул, приводя к получению более гомогенной смеси белков. Это является применимым для обеспечения однородности в процессе изготовления конструкций.

Анализ SDS-PAGE выполняли с использованием конструкций маскированного IL-15 AK564, AK596, AK906, AK907, AK908, AK909, AK910 и AK911. Для AK564 (домен IL-15 дикого типа) было продемонстрировано удвоение полосы, соответствующей домену «выступа» в конструкции (см. обозначения на фигуре 62). Данное удвоение исчезало в случае AK910 и AK911, которые содержат двойную и тройную мутацию доменов IL-15 соответственно.

Результаты показаны на фигуре 62.

Добавление одиночной, двойной или тройной мутации в домен IL-15 не обеспечивает изменения активности или маскирования конструкций.

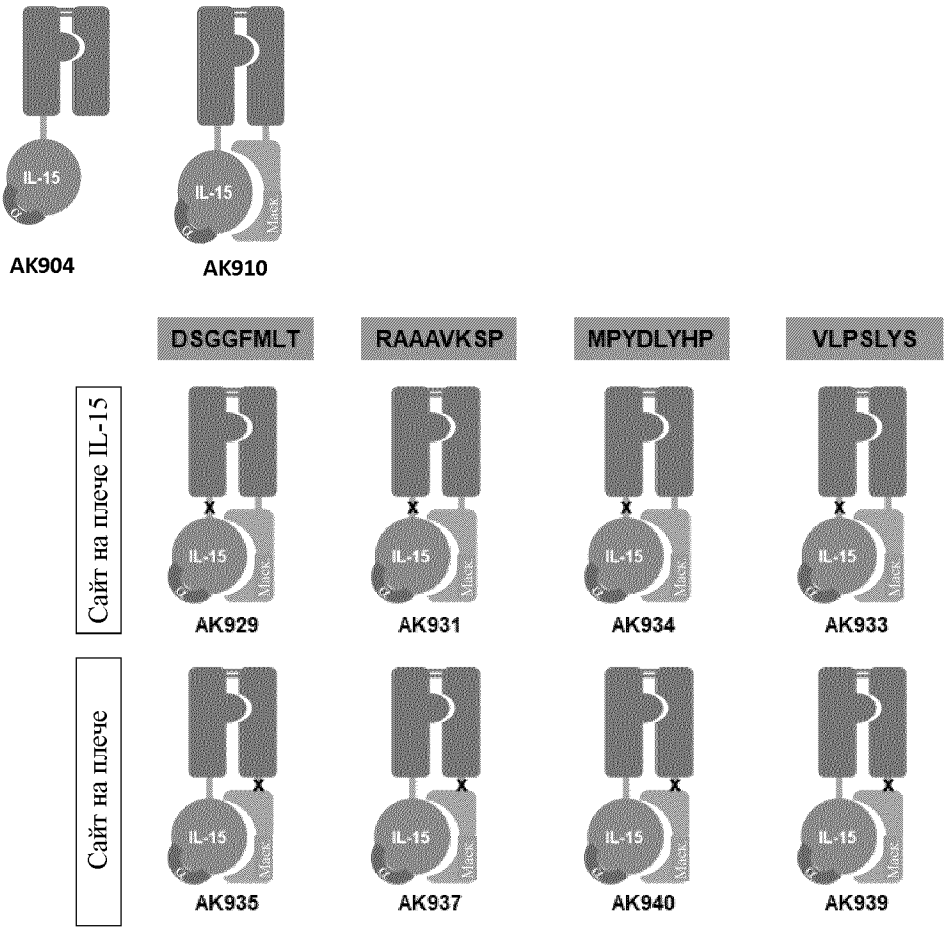
Биологический анализ с использованием HEK-Blue IL-2 применяли для

тестирования пути JAK-STAT в линии клеток с репортерным геном, сконструированной для мониторинга активности IL-2 и IL-15. Степень активации измеряли по индукции репортерного гена STAT5-SEAP, что можно количественно определять с помощью раствора субстрата посредством поглощения при 650 нм. Не наблюдалось значительной разницы в EC_{50} между немаскированными гликовариантами по сравнению с IL-15 WT (AK507). Не наблюдалось значительной потери способности к маскированию между гликовариантами по сравнению с маскированным IL-15 WT (AK564). Маскированная форма с тройной мутацией (AK911) является в 3,6 раза более эффективно маскированной, чем маскированный IL-15 WT (AK564).

Результаты показаны на фигуре 63.

Пример 12

В данном примере применяли следующие конструкции:



Подробную информацию о характеристиках домена и последовательностях каждой молекулы AK можно найти в таблицах с последовательностями в разделе 10.

Важно отметить, что AK929, AK931, AK933, AK934 и их соответствующие «перевернутые» (структура B) формы AK935, AK937m AK939 и AK940 предусматривают пептидный субстрат (последовательность которого изображена в прямоугольнике над каждой молекулой). AK904 представляет собой нерасщепляемую немаскированную конструкцию, и AK910 представляет собой нерасщепляемую маскированную

конструкцию, обе из них действуют в качестве отрицательных контролей.

Расщепление достигалось в случае конструкций маскированного IL-15, предусматривающих пептидный субстрат.

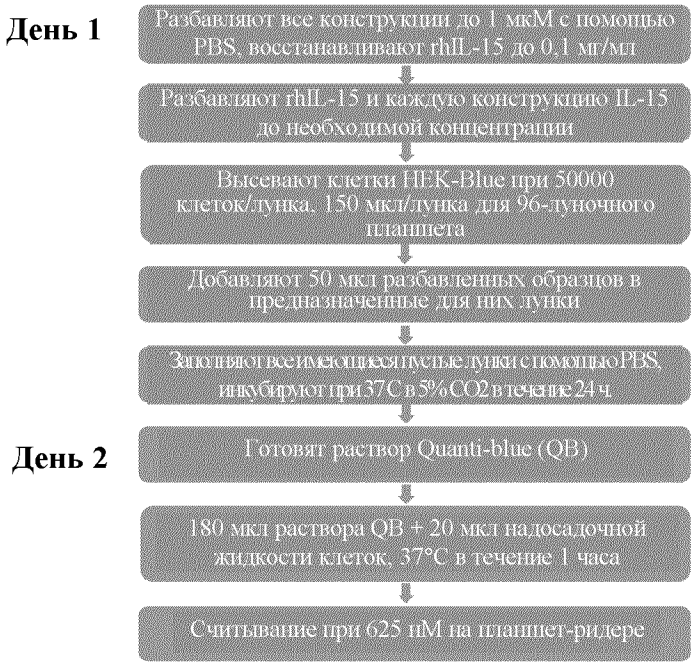
Конструкции инкубировали с MMP7, 9 и 10**.** Расщепление для каждой конструкции анализировали посредством SDS-PAGE и подтверждали посредством биологического анализа HEK-Blue IL-2.

Анализ HEK-Blue выполняли следующим образом.

Условия: планшет для клеток: 96-луночный планшет; плотность клеток: 50000 клеток/лунка; момент времени для выявления с помощью HEK Blue при тестировании: 1 ч; число конструкций: всего 14 конструкций подвергали тестированию.

Схема анализа

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
AK929	7 (600 нг)	√
	9	-
	10	-
AK935	7 (600 нг)	√
	9	-
	10	-

AK931	7	-
	9	-
	10	√
AK937	7	-
	9	-
	10	√
AK934	7	-
	9	-
	10	√
AK940	7	-
	9	-
	10	√
AK933	7	-
	9	√
	10	-
AK939	7	-
	9	√
	10	-

Конкретные результаты считывания EC_{50} для биологического анализа HEK-Blue IL-2 показаны в таблице ниже.

ID	**MMP**	**EC50 (пМ)**	**макс.**
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
AK929 (1:1:2)	-	2486,47	1,38
	7 (600 нг)	9,87	1,44
	9	-	-
	10	-	-
AK935 (1:1:2)	-	753,71	1,41
	7 (600 нг)	15,54	1,40
	9	-	-
	10	-	-
AK931 (1:1:2)	-	662,98	1,35
	7	-	-
	9	-	-
	10	10,24	1,46
AK937 (1:1:2)	-	689,46	1,38
	7	-	-
	9	-	-
	10	11,96	1,41
AK934 (1:1:2)	-	1972,77	1,36
	7	-	-
	9	-	-
	10	8,46	1,44
AK940 (1:1:2)	-	853,59	1,30

	7	-	-
	9	-	-
	10	10,30	1,41
AK933 (1:1:2)	-	1981,55	1,39
	7	-	-
	9	8,01	1,40
	10	-	-
AK939	-	872,84	1,39
	7	-	-
	9	15,41	1,38
	10	-	-

Результаты SDS-PAGE, представляющие собой изображения геля, показаны на фигурах 64A-D. Результаты биологического анализа HEK-Blue IL-2 показаны на фигурах 65A-J.

Пример 13

Получение трехцепочечной конструкции

Плазмидами, кодирующими конструкции (например, конструкции маскированного полипептида IL-2 и конструкции маскированного полипептида IL-15), трансфицировали клетки Expi293 (Life Technologies A14527). Процедуры трансфекции выполняли с применением 1 мг общей ДНК на литр культуры с применением PEI MAX (Polysciences, Inc, 24765-1) при соотношениях ДНК 1:4 и 1:3 для IL-2 и IL-15 соответственно. Соотношение ДНК 1:3:2 применяли для трехцепочечных молекул IL-15 (IL-15 с доменом sushi). Каждую из ДНК и PEI добавляли к 50 мл FreeStyle F17 Expression Medium (Life Technologies A1383502). Смесь ДНК и PEI инкубировали в течение 5-10 минут и добавляли к клеткам Expi293 при плотности клеток, составляющей 4-6×10^6 клеток/мл, и жизнеспособностью, составляющей по меньшей мере 95%. Через 5-7 дней клетки осаждали посредством центрифугирования при 4000 x g и надосадочную жидкость фильтровали через мембрану с размером пор 0,45 мкм. Отфильтрованную надосадочную жидкость пропускали через колонку HiTrap MabSelect SuRe (Cytiva, 11003494). Связанный белок элюировали из колонки с помощью 20 мМ цитрата, 100 мМ NaCl, pH 2,9. Элюированный белок подвергали дополнительной очистке посредством пропускания через колонку HiLoad 16/600 Superdex 200 пг (Cytiva, 28989335).

Пример 14

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.

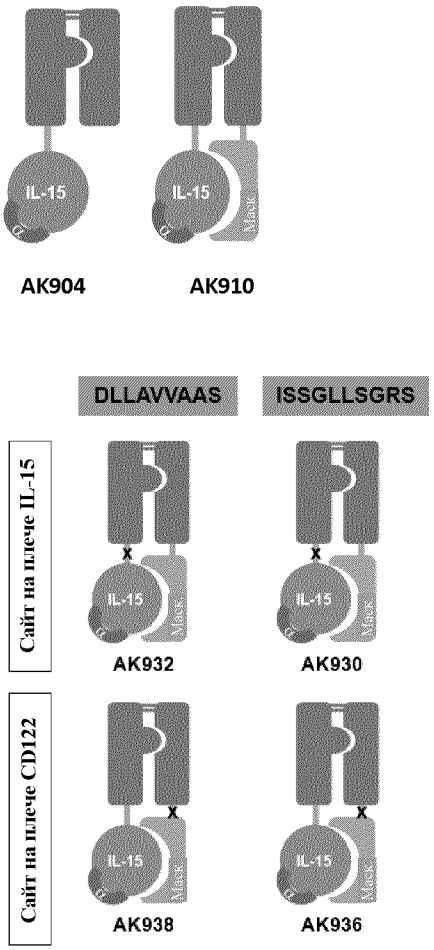
Результаты были следующими.

Субстрат	Последовательность синтетического пептида (Последовательности, выделенные жирным шрифтом, показывают расщепляемый пептид; * обозначает сайт расщепления)	NAT	RCC	Наиболее ранний момент времени расщепления - NAT	Наиболее ранний момент времени расщепления - RCC
AK-15	RSG**VPLS*LYSG**SGGGK	0	3/5		15 мин.
AK-18	RSG**MP*YDLY*HP**SGK	5/5	5/5	15 мин.	15 мин.
AK-21	RGP**DSGGF*ML*T**SGK	3/5	5/5	15 мин.	15 мин.
AK-28	RGSG**HEQLTV**SGGSK	0	0		
AK-49	RSG**R*AAAVKSP**SGK	0	3/5		15-60-240 мин.
AK-02	RGSG**ISSGLLSGRS*D*N*H**SGK	5/5	5/5	15-60 мин.	15-60 мин.
AK-50	RG**DLLAVVA*AS**GGK	0	5/5		15-60 мин.
AK-88	RGG**ISSGLL*SG*RS**GK	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 15

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)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD K SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	DNA158
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q, N79Q)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH	AK904

		E ALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGS G PSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL Y TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDA SI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	
AK910	1-я полипептидная цепь: Fc(впадина) CD122(C122S, C168S)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQ KSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANIS CVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASW ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVR WRVMA IQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRSNIS WEISQAS HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK QEWIS LETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAF RTKPAALGKD	DNA440
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q, N79Q)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH E ALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGS G PSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL Y TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDA SI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	DNA904
AK932	1-я полипептидная	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPE	DNA440

	цепь: Fc(впадина) CD122(C122S, C168S)	VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQ KSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANIS CVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASW ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVR WRVMA IQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRSNIS WEISQAS HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK QEWIS LETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAF RTKPAALGKD	
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-[DLLAVVAAS]-IL15 (N71Q, N79Q) *расщепляемый пептид выделен жирным шрифтом	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKN QVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKS LSLSPGSGS**DLLAVVAAS**SGPGSGNWVNVIS DLKKIE DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISL ESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESG CKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	DNA924
AK938	1-я полипептидная цепь: Fc(впадина)-[DLLAVVAAS]-CD122 *расщепляемый пептид выделен жирным шрифтом	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQ	DNA822

		PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGSPSG**D** **LLAVVAAS**SGPGSGSPAVNGTSQFTCFYNSRANISC VWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRSN ISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTL KQKQEWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q, N79Q)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSG PSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	DNA904
AK930	1-я полипептидная цепь: Fc(впадина) CD122(C122S, C168S)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMA IQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRSNIS	DNA440

		WEISQAS HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK QEWIS LETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAF RTKPAALGKD	
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-[ISSGLLSGRS]-IL15 (N71Q, N79Q) *расщепляемый пептид выделен жирным шрифтом	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPP CRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGS SGGS **PISSGLLSGRS**SGPGSGSNWVNVISDLKKIED LIQSMH IDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDA SIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECE ELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	DNA922
AK936	1-я полипептидная цепь: Fc(впадина)-[ISSGLLSGRS]-CD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSP**ISSGLLSGRS** SGGGAV NGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTS CQVHAW PDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMA PISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLE FEAR TLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLETLTPD TQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA	DNA823

		LGKD	
	2-я полипептидная цепь: Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q, N79Q)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH E ALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGS G PSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL Y TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDA SI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	DNA904

Важно отметить, что AK932 и AK930 и их соответствующие «перевернутые» формы AK938 и AK936 предусматривают пептидный субстрат (последовательность которого изображена в прямоугольнике над каждой молекулой и выделена жирным шрифтом в таблице с последовательностями). AK904 представляет собой нерасщепляемую немаскированную конструкцию, и AK910 представляет собой нерасщепляемую маскированную конструкцию, обе из них действуют в качестве отрицательных контролей.

Вышеуказанные молекулы AK содержат домен IL-15, однако, будет понятно, что результаты и выводы полученные исходя из этих данных, в равной степени относятся к конструкциям IL-2.

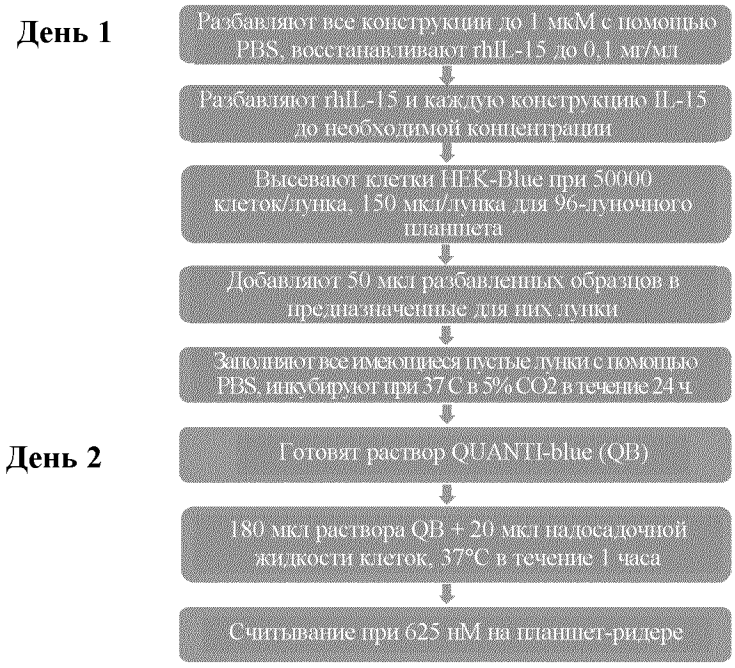
Расщепление достигалось в случае маскированных конструкций, предусматривающих пептидный субстрат.

Конструкции инкубировали с MMP7, 9 и 10**.** Расщепление для каждой конструкции анализировали посредством SDS-PAGE и подтверждали посредством биологического анализа HEK-Blue IL-2.

Анализ HEK-Blue выполняли следующим образом.

Условия: Планшет для клеток: 96-луночный планшет; плотность клеток: 50000 клеток/лунка; момент времени для выявления с помощью HEK 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_{50} для биологического анализа HEK-Blue IL-2 показаны в таблице ниже.

ID	MMP	EC50 (пМ)	макс.
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 66A-D. Результаты биологического анализа HEK-Blue IL-2 показаны на фигурах 67A-F.

Пример 16

В данном примере применяли следующие молекулы.

rhIL-15 Контроль

AK507 Немаскированная с нековалентно связанным доменом IL-15Rα (sushi)

AK563 Маскированная без sushi

AK564 Маскированная с нековалентно связанным доменом IL-15Rα (sushi)

Информацию о последовательностях для данных молекул можно найти в разделе 10.

Исследования методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) выполняли для определения i) маскирования связывания IL-15 с CD122 и ii) присоединения домена sushi к конструкциям IL-15. Подробная информация об исследованиях представлена ниже.

Принцип анализа

Для тестирования кинетической характеристики связывания конструкций IL15 с CD215 и CD122 выполняют анализ методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Многоцикловой кинетический анализ выполняют с применением способа иммобилизации по амино-группе.

Перечень реагентов

Реагент	Номер по каталогу	Торговая марка
HEPES	V900477-500G	Sigma
NaCL	71376-1KG	Sigma
Tween-20	P9416-100ML	Sigma
TCEP	S16054-100G	Yuanye biology
96-луночный планшет	650201	Greiner

Фольга для 96-луночного микропланшета	28975816	GE
96-луночный планшет 1ML	780201	Greiner
Сенсорный чип серии S CM5	29-1496-03	GE Healthcare
Glycine2.0	BR-1003-55	GE Healthcare
Набор для иммобилизации по амино-группе	BR-1006-33	GE Healthcare
Acetate 5.5	BR-1003-52	GE Healthcare
Acetate 5.0	BR-1003-51	GE Healthcare
Recombinant Human IL-15R alpha Fc chimera Protein (CD215)	147-IR-100	R&D
Recombinant Human IL-15 Protein	247-ILB-025	R&D
Recombinant Human IL-2 R beta Protein (CD122)	224-2B-025	R&D

Инструмент: biacore 8k

Процедура

Иммобилизация

1. Разбавляют белки до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетате натрия для иммобилизации.

2. Размораживают аликвоты EDC и NHS с -20°C непосредственно перед анализом. Применяют смесь 1:1 для активации поверхности чипа канала, скорость потока 10 мкл/мин., время контакта 420 с.

3. Вводят разбавленные белки до достижения необходимых количеств загрузки.

4. Поверхность чипа блокировали этаноламином-HCL, время контакта 420 с, скорость потока 10 мкл/мин.

Пример

Стадия	Реагенты	Проточная ячейка	Условия	Уровень иммобилизации (RU)
Активация	EDC+NHS	Fc1 &2	420 с при 10 мкл/мин.	
Иммобилизация	CD122	Fc2	20 мкг/мл в Acetate5.5, 300 с при 2 мкл/мин.	540-740
	CD215	Fc2	5 мкг/мл в Acetate5.5, 300 с при 10 мкл/мин.	1500-2000
	IL15	Fc2	30 мкг/мл в Acetate5.0, 300 с при 2 мкл/мин.	3000
Блокирование	Этаноламин-HCl	Fc1 &2	420 с при 10 мкл/мин.	

Тестирование связывания

Подвижный буфер: 20 мМ HEPES, 300 мМ NaCL, 0,1% Tween 20, 1 мМ TCEP

Разбавляют анализируемый образец подвижным буфером до верхней дозы

Осуществляют минимум 8 серийных разбавлений (2-кратных) в подвижном буфере

Проточные образцы от низкой до высокой концентрации

Анализ выполняют при 25°C, скорость потока 60 мкл/мин.

Повторяют одну концентрацию в виде средней концентрации в конце анализа

Пример

Лиганд	**Время ассоц. (с)**	**Время диссоц. (с)**	**Доза**	**ID восстанов.**	**Время восстанов. (с)**	**Время ожидания (с)**
CD122	180	500	Верхняя доза 500 нМ, 2х разбавление	NA	NA	NA
CD215	180	600	Верхняя доза 40 нМ, 2х разбавление	10 мМ глицина pH 2,0	30	90

Анализ данных

Данные анализируют с применением программного обеспечения Biacore Insight Evaluation (GE Healthcare).

Результаты показаны на фигурах 68A-D (i) и фигурах 69A-D (ii).

Маскирование связывания IL-15 с CD122 (лиганд=CD122 человека), где отсутствие связывания с лигандом указывает на успешное маскирование

rhIL-15 демонстрировал связывание IL-15 с CD122

AK507 демонстрировал связывание IL-15 с CD122

AK563 демонстрировал отсутствие связывания IL-15 с CD122

AK564 демонстрировал отсутствие связывания IL-15 с CD122

Присоединение домена sushi к конструкциям IL-15 (лиганд=CD215 человека), где отсутствие связывания с лигандом указывает на успешное присоединение домена sushi

rhIL-15 демонстрировал связывание IL-15 с CD215

AK507 демонстрировал отсутствие связывания IL-15 с CD215

AK563 демонстрировал связывание IL-15 с CD215

AK564 демонстрировал отсутствие связывания IL-15 с CD215

10. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

Таблица 1

Компонент	**SEQ ID NO:**	**Последовательность**	**DC**
hIL-15 (предшественник)	1	MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVN VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS	
hIL15	2	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVH IVQMFINTS	AK401 AK402 AK403 AK481 AK482 AK483 AK478 AK479 AK480 AK242 AK243 AK247 AK248 AK245 AK250 AK419 AK246 AK251 AK420 AK421 AK457 AK399 AK404

			AK405 AK400 AK244 AK249 AK418 AK507 AK564
hIL15(D22A)	3	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK458
hIL15(E46A)	4	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLESGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK459
hIL15(E46A, E53A)	5	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK461 AK527 AK506
hIL15(E46R, E53R)	6	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLRLQVISLRSGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	Название еще не присвоено-2
hIL15(E46S, E53S)	7	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLSLQVISLSSGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	пНазвание еще не присвоено-1
hIL15(E53A)	8	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLASGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK460
hIL-15 (N-ter)	9	NWVNVISDLKKIEDLIQS	Название еще не присвоено-3 Название еще не

			присвоено-4
hIL15 (C-ter)	10	KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEE KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	Название еще не присвоено-3 Название еще не присвоено-4
hIL-15 (N71Q)	127	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK595 AK596
hIL-15 (N79Q)	128	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK901 AK907
hIL-15 (N112Q)	129	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQTS	AK900 AK906
hIL-15 (N71Q, N79Q)	130	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK904 AK910 AK929 AK935 AK931 AK937 AK934 AK940 AK933 AK939 AK932 AK938 AK930 AK936

hIL-15 (N71Q, N112Q)	131	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQTS	AK903 AK909
hIL-15 (N79Q, N112Q)	132	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQTS	AK902 AK908
hIL-15 (N71Q, N79Q, N112Q)	133	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQTS	AK905 AK911

Таблица 2

Компонент		**SEQ ID NO:**	**Последовательность**	**DC**
Маскирующий компонент (MM)	hCD122	11	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQ ASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQ VVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLT PDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK247 AK248 AK421 AK457 AK249 AK418 AK250 AK251 AK399 AK400 AK404 AK405 AK419 AK420 AK401

				AK402 AK403 AK458 AK459 AK460 AK461 AK478 AK479 AK480 AK481 AK482 AK483 AK527 Название еще не присвоено-3 Название еще не присвоено-4
	hCD122 C122S, C168S)	12	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETH RSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQVR VKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK564 AK596 AK900 AK901 AK902 AK903 AK904 AK905 AK906 AK907 AK908 AK909 AK910 AK911

				AK929 AK935 AK931 AK937 AK934 AK940 AK933 AK939 AK932 AK938 AK930 AK936

Таблица 3

Компонент		**SEQ ID NO:**	**Последовательность**	**Молекула**
Нерасщепляемый линкер	(a)	13	GGGGSGGGGS	Название еще не присвоено-3
		14	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	AK245 AK246 AK250 AK251 AK419 AK420 AK478 AK479 AK480 AK481 AK482 AK483
		15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	AK399 AK400

		16	GGGGSGGGGSGGS	Название еще не присвоено-4
		17	GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	AK404
		18	GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	AK405
		19	SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	AK401 AK402 AK403
	(HL)	20	GGSSPPGGGSSGGGSGPGSGS	AK418
		21	GGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPG	AK244 AK249 AK506 AK507 AK527 Название еще не присвоено-1 Название еще не присвоено-2 AK564 AK595 AK596 AK900 AK901 AK902 AK903 AK904 AK905 AK906 AK907 AK908 AK909 AK910 AK911

					AK935 AK937 AK939 AK940 AK938 AK936
				22	PGSGS	AK247 AK248 AK249 AK250 AK251 AK399 AK400 AK401 AK402 AK403 AK404 AK405 AK418 AK419 AK420 AK421 AK457 AK458 AK459 AK460 AK461 AK478 AK479 AK480 AK481 AK482

				AK483 Название еще не присвоено-3 Название еще не присвоено-4 AK564 AK596 AK906 AK907 AK908 AK909 AK910 AK911 AK929 AK931 AK934 AK933 AK932 AK930

Таблица 4

Компонент	**SEQ ID NO:**	**Последовательность**	**DC**
N-концевой спейсерный домен	23	GGGSSP	AK402
	24	GGSSPP	AK481 AK242 AK243 AK247 AK248 AK245 AK250

			AK419 AK246 AK251 AK420 AK421 AK399 AK404 AK405 AK400 Название еще не присвоено-3 Название еще не присвоено-4 AK934
	25	GGSSPPG	AK457 AK458 AK459 AK461 AK460
	26	GPPSGSSP	AK527 AK483 AK937 AK940 AK936
	197	PGGPSP	AK401
	28	SGSGGSP	AK403
	29	SPSPPGPGSPP	AK478
	30	SPSSGSG	AK482
	31	SSGGPGSGPPSG	AK479
	32	SSSGSSPGGPSGPP	AK480
	148	PSGS	AK929

		149	PSGSP	AK931
		150	GPPSGSSPG	AK935 AK939
		151	PSSGSGSG	AK933
		152	GGSSGGSP	AK930
		153	SGS	AK932
		154	SGSPSG	AK938
Пептидный субстрат	[MPYDLYHP]	33	MPYD*LYHP (* обозначает сайт расщепления)	AK527 AK242 AK243 AK247 AK248 AK245 AK250 AK419 AK246 AK251 AK420 Название еще не присвоено-3 Название еще не присвоено-4 AK934 AK940
	[VPLSLY]	34	VPLS*LY (* обозначает сайт расщепления)	AK401 AK402 AK403 AK481 AK482 AK483

				AK478 AK479 AK480 AK421 AK457 AK458 AK459 AK461 AK460 AK399 AK404 AK405 AK400 AK933 AK939
	[DSGGFMLT]	134	DSGG*FMLT (*обозначает сайт расщепления)	AK929 AK935
	[HEQLTV]	135	HEQ*LTV (*обозначает сайт расщепления)	
	[RAAAVKSP]	27	RAAA*VKSP (*обозначает сайт расщепления)	AK931 AK937
	[ISSGLLSGRS]	155	ISSGLL*SGRS (*обозначает сайт расщепления)	AK930 AK936
	[DLLAVVAAS]	156	DLLA*VVAAS (*обозначает сайт расщепления)	AK932 AK938
С-концевой спейсерный домен		35	GSGPGSGS	AK457 AK458 AK459 AK461 AK460
		36	SGG	AK481

			AK482 AK483 AK478 AK479 AK480
	37	SGGG	AK527 AK937 AK940 AK936
	38	SGGP	AK401 AK402 AK403
	39	SGPGSGS	AK243 AK248 AK419 AK420 AK421 AK399 AK400 Название еще не присвоено-3 Название еще не присвоено-4 AK929 AK931 AK934 AK930
	40	SGPSGSPG	AK242 AK247 AK245 AK250 AK246

			AK251 AK404 AK405
	157	SGGSGPSGS	AK935
	158	SGSGGG	AK939
	159	SGSGPGSGS	AK933
	160	SGPGSG	AK932
	161	SGPGSGSP	AK938
Расщепляемый линкер	41	GGGSSPVPLSLYSGGP	AK402
	198	GGSSPPGVPLSLYGSGPGSGS	AK457 AK458 AK459 AK461 AK460
	42	GGSSPPMPYDLYHPSGPGSGS	AK243 AK248 AK419 AK420 Название еще не присвоено-3 Название еще не присвоено-4 AK934
	43	GGSSPPMPYDLYHPSGPSGSPG	AK242 AK247 AK245 AK250 AK246 AK251
	44	GGSSPPVPLSLYSGG	AK481

	45	GGSSPPVPLSLYSGPGSGS	AK421 AK399 AK400
	46	GGSSPPVPLSLYSGPSGSPG	AK404 AK405
	47	GPPSGSSPMPYDLYHPSGGG	AK527 AK940
	48	GPPSGSSPVPLSLYSGG	AK483
	49	PGGPSPVPLSLYSGGP	AK401
	50	SGSGGSPVPLSLYSGGP	AK403
	51	SPSPPGPGSPPVPLSLYSGG	AK478
	52	SPSSGSGVPLSLYSGG	AK482
	53	SSGGPGSGPPSGVPLSLYSGG	AK479
	54	SSSGSSPGGPSGPPVPLSLYSGG	AK480
	162	PSGSDSGGFMLTSGPGSGS	AK929
	163	PSGSPRAAAVKSPSGPGSGS	AK931
	164	GPPSGSSPGDSGGFMLTSGGSGPSGS	AK935
	165	GPPSGSSPRAAAVKSPSGGG	AK937
	166	PSSGSGSGVPLSLYSGSGPGSGS	AK933
	167	GPPSGSSPGVPLSLYSGSGGG	AK939
	168	GGSSGGSPISSGLLSGRSSGPGSGS	AK930
	169	SGSDLLAVVAASSGPGSG	AK932
	170	GPPSGSSPISSGLLSGRSSGGG	AK936
	171	SGSPSGDLLAVVAASSGPGSGSP	AK938

Таблица 5

Компонент		**SEQ ID NO:**	**Последовательность**	**DC**
Субъединица a	hCD215	55	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSP SGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSH GTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	AK245 AK250 AK399 AK404 AK405 AK419
	hCD215 (1—66)	56	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNK ATNVAHWTTPSLKCIRD	AK481 AK482 AK483 AK507 Название еще не присвоено-3 Название еще не присвоено-4 AK564 AK595 AK596 AK900 AK901 AK902 AK903 AK904 AK905 AK906 AK907 AK908 AK909

				AK910 AK911 AK929 AK931 AK934 AK935 AK937 AK940 AK933 AK939 AK930 AK932 AK936 AK938
	hCD215 (1—66) R26N	172	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRENYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNK ATNVAHWTTPSLKCIRD	
	hCD215 (1—66) R35Q	173	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKQKAGTSSLTECVLNK ATNVAHWTTPSLKCIRD	
	hCD215 (1—66) R26S	174	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRESYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNK ATNVAHWTTPSLKCIRD	
	hCD215 (1—66) R35S	175	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKSKAGTSSLTECVLNK ATNVAHWTTPSLKCIRD	
	hCD215 (1—66) R26N; R35Q	176	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRENYICNSGFKQKAGTSSLTECVLNK ATNVAHWTTPSLKCIRD	
	hCD215 (Sushi)	57	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA TN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP	AK401 AK402 AK403

				AK478 AK479 AK480
	hCD215 (усеченный)	58	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA TNV AHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS	AK246 AK251 AK400 AK420

Таблица 6

Компонент		**SEQ ID NO:**	**Последовательность**	**Молекула**
Константная область тяжелой цепи гамма 1 иммуноглобулина IgG1 человека (исходная последовательность)		59	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
Константная область тяжелой цепи гамма 1 иммуноглобулина IgG1 человека		60	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	

1-й домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Y349C; T366S; L38A и Y407V)		61	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
2-й домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C и T366W)		62	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
1-й домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Y349C; T366S; L38A; Y407V и N297A)	Впадина: hFc(N297A)	63	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AK242 AK243 AK244 AK245 AK246 AK247 AK248 AK421 AK457 AK249 AK418 AK250 AK251 AK399 AK400 AK404 AK405 AK419 AK420 AK401

				AK402
				AK403
				AK458
				AK459
				AK460
				AK461
				AK478
				AK479
				AK480
				AK481
				AK482
				AK483
				AK507
				AK527
				AK506
				Название еще не присвоено-3
				Название еще не присвоено-4
				Название еще не присвоено-1
				Название еще не присвоено-2
				AK564
				AK595
				AK596
				AK900
				AK901

				AK902 AK903 AK904 AK905 AK906 AK907 AK908 AK909 AK910 AK911 AK929 AK931 AK934 AK935 AK937 AK940 AK933 AK939 AK930 AK932 AK936 AK938
2-й домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C, T366W и N297A)	Выступ: hFc(N297A)	64	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	AK242 AK243 AK244 AK245 AK246 AK247 AK248 AK421 AK457 AK249

			AK418
			AK250
			AK251
			AK399
			AK400
			AK404
			AK405
			AK419
			AK420
			AK401
			AK402
			AK403
			AK458
			AK459
			AK460
			AK461
			AK478
			AK479
			AK480
			AK481
			AK482
			AK483
			AK507
			AK527
			AK506
			Название еще не присвоено-3
			Название еще не присвоено-4

				Название еще не присвоено-1 Название еще не присвоено-2 AK564 AK595 AK596 AK900 AK901 AK902 AK903 AK904 AK905 AK906 AK907 AK908 AK909 AK910 AK911 AK929 AK931 AK934 AK935 AK937 AK940 AK933 AK939 AK930 AK932 AK936 AK938

1-й домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (Y349C; T366S; L38A; Y407V, N297A и I253A)	65	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
2-й домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни (S354C, T366W, N297A и I253A)	66	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	

Таблица 7

Компонент	**SEQ ID NO:**	**Последовательность**	**DC**	
Впадина: hFc(N297A)	67	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AK242	DNA158
			AK243	
			AK244	
			AK245	
			AK246	
			AK506	
			AK507	
			Название еще не присвоено -1	
			Название еще не присвоено	

			-2 AK595 AK900 AK901 AK902 AK903 AK904 AK905	
Впадина: hFc(N297A)-hCD122	68	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG PGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLM APISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK247 AK248 AK249 AK250 AK251 AK399 AK400 AK404 AK405 AK418 AK419 AK420 AK421 AK457 AK458 AK459 AK460 AK461 Название еще не присвоено -3	DNA187

			Название еще не присвоено -4	
Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	69	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSP WSQPLAFRTKPAALGKD	AK527	DNA370
Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	70	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHA WPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRW RVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLS PGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPAALGKDPGGPSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYIC NSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL QSFVHIVQMFINTS	AK401	DNA523

	71	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWP DRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFK RKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQ VISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK402	DNA524
	72	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRR WNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAAL GKDSGSGGSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAG TSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK403	DNA525

Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215 (Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	73	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRR WNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQD FKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS GFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSPSPPGPGSPPV PLSLYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK478	DNA569
	74	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVN GTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSI TCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRDPALVHQRPAPPSSGGPGSGPPSGVPLSLYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK479	DNA570

	75	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNG TSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWAC NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVET HRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTP SLKCIRDPALVHQRPAPPSSSGSSPGGPSGPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSM HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK480	DNA571
Впадина: hFc(N297A)- hCD122- hCD215(1—66)- [VPLSLY]- hIL15	76	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG PGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLR LMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK QEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE CVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK481	DNA572

	77	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQF TCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILG APDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKP LQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDSPSSGSG VPLSLYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK482	DNA573
	78	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRR RWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQD FKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEE APLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAAL GKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSG FKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGPPSGSSPVPLSLYSGGNWVNVISD LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK483	DNA574
Выступ: hFc(N297A)	79	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AK401 AK402 AK403 AK478 AK479 AK480 AK481 AK482 AK483	DNA161

Выступ: hFc(N297A)-hIL15	80	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK244 AK249 AK507 AK564	DNA364
	81	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK418	DNA367
Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	82	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK242 AK247	DNA362
	83	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGSSPPMPYDLYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP SCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK243 AK248	DNA363
Выступ:	84	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW	AK245	DNA36

hFc(N297A)-{MPYDLYHP}-hIL15-hCD215		YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGS SPPMPYDLYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL QSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVT TAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSH GTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	AK250	5
	85	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GGGSSPPMPYDLYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIW VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR PAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTG TTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	AK419	DNA368
Выступ: hFc(N297A)-	86	KLATMSVPTQVLGLLLLWLTDARCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD	AK246	DNA366

[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченный)		WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSM HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITC PPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS*AADKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPSGSPGNWVN VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH WTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS	AK251	
	87	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCP PPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTP SLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS	AK420	DNA369
Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	88	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGGGSSPPVPLSLYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK421	DNA487

	89	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK457	DNA55 6
Выступ: hFc(N297A)- [VPLSLY]- hIL15- hCD215	90	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGGGSSPPVPLSLYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP SCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPM SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC IRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPG SQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	AK399	DNA51 7
	91	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGG GSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT NVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPS SNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASA SHQPPGVYPQGHSDTT	AK404	DNA52 6

	92	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPVPLSLYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMS VEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPG SQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	AK405	DNA527
Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215(усеченный)	93	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GGGSSPPVPLSLYSGPSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS	AK400	DNA518
Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	94	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGGGSSPPGVPLSLYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK458	DNA557
Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	95	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GGGSSPPGVPLSLYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLALQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK459	DNA558

Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	96	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GGSSPPGVPLSLYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCK VTAMKCFLLELQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK460	DNA559
Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)	97	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG SSPPGVPLSLYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKE FLQSFVHIVQMFINTS	AK461	DNA560
Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	98	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	AK506	DNA596
			AK527	
Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46S, E53S)	99	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG SSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	Название еще не присвоено-1	DNAtbd1

Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46R, E53R)	100	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP SCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	Название еще не присвоено -2	DNAtbd2
Выступ: IL15-CD215(1-66)_Chimera_V1	101	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GGGSSPPMPYDLYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSGGGGSGGGGSITCPP PMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRDGGGGSGGGGSKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	Название еще не присвоено -3	DNAtbd3
Выступ: IL15-CD215(1-66)_Chimera_V2	102	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GGGSSPPMPYDLYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSGGGGSGGGGSGGSITC PPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS LKCIRDGGGGSGGGGSGGSKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	Название еще не присвоено -4	DNAtbd4
hCD215(1—66)	103	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH WTTPSLKCIRD	AK507	DNA595
Fc(впадина) (N297A) CD122 (C122S, C168S)	177	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLL TLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK564 AK596 AK906 AK907 AK908 AK909 AK910 AK911 AK929	DNA440

			AK931 AK934 AK933 AK930 AK932	
Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q)	178	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	AK595 AK596	DNA736
Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N112Q)	179	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPG GGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFIQTS	AK900 AK906	DNA900
Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N79Q)	180	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGS SGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTS	AK901 AK907	DNA901
Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N79Q, N112Q)	181	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PR EPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGN W VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL	AK902 AK908	DNA902

		IILAN NSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQTS		
Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q, N112Q)	182	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIED LIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQTS	AK903 AK909	DNA903
Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q, N79Q)	183	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCR DELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDL IQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTE SGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK904 AK910 AK935 AK937 AK940 AK939 AK936 AK38	DNA904
Fc(выступ)-IL15 V1 нерасщепляемый (N71Q, N79Q, N112Q)	184	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPC RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSM HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECE	AK905 AK911	DNA905

		ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQTS		
Fc(выступ)-[DSGGFMLT]-IL15 (N71Q,N79Q)	185	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPSGSDSGGFMLTSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA TLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEE KNIKE FLQSFVHIVQMFINTS	AK929	DNA921
Fc(выступ)-[RAAAVKSP]-IL15 (N71Q,N79Q)	186	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPC RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPSGSPRAAAVKSPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQ SMH IDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESG CKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK931	DNA923
Fc(выступ)-[MPYDLYHP]-IL15 (N71Q,N79Q)	187	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPP CRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIED LIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTE SGCK	AK934	DNA926

		ECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS		
Fc(впадина)-[DSGGFMLT]-CD122	188	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPGDSGGFMLTSGGSGPSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRW RVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLL TLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK935	DNA820
Fc(впадина)-[RAAAVKSP]-CD122	189	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPRAAAVKSPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVM AIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQ KQEWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK937	DNA927
Fc(впадина)-[MPYDLYHP]-CD122	190	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH	AK940	DNA928

		NHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHA WPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLR LMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWIS LETLTPD TQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD		
Fc(выступ)-[VPLSLYSG]-IL15 (N71Q,N79Q)	191	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGPSSGSGSGVPLSLYSGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEE KNIKEFLQ SFVHIVQMFINTS	AK933	DNA925
Fc(впадина)-[VPLSLYSG]-CD122	192	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPGVPLSLYSGSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSC QVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVM AIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WISLETLT PDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK939	DNA817
Fc(выступ)-[ISSGLLSGR]-IL15	193	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN	AK930	DNA922

(N71Q,N79Q)		YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GSSGGSPISSGLLSGRSSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS		
Fc(выступ)-[DLLAVVAA]-IL15 (N71Q,N79Q)	194	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GSSGGSPISSGLLSGRSSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCK VTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS	AK932	AK924
Fc(впадина)-[ISSGLLSGR]-CD122	195	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGP PSGSSPISSGLLSGRSSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAW PDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMA IQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK936	DNA823
Fc(впадина)-[DLLAVVAA]-CD122	196	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGSPSGDLLAVV AASSGPGSGSPAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLM APISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	AK938	DNA822

Таблица 8

DC		**Номер полипептида**	**Описание**	**Компоненты**						
AK242	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)						
	DNA362	2	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	C-концевой спейсерный домен	hIL15		
AK243	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)						
	DNA363	2	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	C-концевой спейсерный домен	hIL15		
AK244	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)						
	DNA364	2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hIL15				
AK245	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)						
	DNA365	2	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215
AK246	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)						

	DNA366	2	Выступ: hFc(N297A)-{MPYDLYHP}-hIL15-hCD215(усеченный)	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	{MPYDLYHP}	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (усеченный)	
AK247	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122					
	DNA362	2	Выступ: hFc(N297A)-{MPYDLYHP}-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	{MPYDLYHP}	C-концевой спейсерный домен	hIL15			
AK248	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122					
	DNA363	2	Выступ: hFc(N297A)-{MPYDLYHP}-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	{MPYDLYHP}	C-концевой спейсерный домен	hIL15			
AK421	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122					
	DNA487	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15			
AK457	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122					
	DNA556	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15			

AK249	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122						
	DNA364	2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hIL15						
AK418	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122						
	DNA367	2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hIL15						
AK250	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122						
	DNA365	2	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215		
AK251	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122						
	DNA366	2	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченный)	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (усеченный)		
AK399	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122						

	DNA517	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215	
AK400	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122					
	DNA518	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215(усеченный)	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (усеченный)	
AK404	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122					
	DNA526	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215	
AK405	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122					
	DNA527	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215	
AK419	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122					
	DNA368	2	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215	

AK420	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122						
	DNA369	2	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченный)	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (усеченный)		
AK401	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N297A)								
	DNA523	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hCD215 (Sushi)	Нерасщепляемый линкер (a)	hIL15
AK402	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N297A)								
	DNA524	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hCD215 (Sushi)	Нерасщепляемый линкер (a)	hIL15
AK403	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N297A)								
	DNA525	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hCD215 (Sushi)	Нерасщепляемый линкер (a)	hIL15
AK506	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)								

	DNA596	2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	Выступ: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hIL15(E46A, E53A)			
Название еще не присвоено-1	DNAbd1	2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46S, E53S)	Выступ: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hIL15(E46S, E53S)			
	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)					
Название еще не присвоено-2	DNAbd2	2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46R, E53R)	Выступ: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hIL15(E46R, E53R)			
	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)					
AK507	DNA158	1	Впадина: hFc(N297A)	Впадина: hFc(N297A)					
	DNA364	2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	Выступ: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hIL15			
	DNA595	3	hCD215(1—66)	hCD215(1—66)					
AK458	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122			
	DNA557	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15(D22A)	
AK459	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122			

	DNA558	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15(E46A)					
AK460	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122							
	DNA559	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15(E53A)					
AK461	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122							
	DNA560	2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15(E46A, E53A)					
AK478	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N297A)									
	DNA569	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (Sushi)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	
AK479	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N297A)									
	DNA570	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (Sushi)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15	
AK480	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N29									

				7A)								
	DNA573	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (Sushi)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15
AK481	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N297A)								
	DNA572	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1—66)-[VPLSLY]-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (1—66)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15
AK482	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N297A)								
	DNA573	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1—66)-[VPLSLY]-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (1—66)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15
AK483	DNA161	2	Выступ: hFc(N297A)	Выступ: hFc(N297A)								
	DNA574	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1—66)-[VPLSLY]-hIL15	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122	Нерасщепляемый линкер (a)	hCD215 (1—66)	N-концевой спейсерный домен	[VPLSLY]	C-концевой спейсерный домен	hIL15
Название еще не присвоено-3	DNAibd3	2	Выступ: IL15-CD215(1-66)_Chimera_V1	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	C-концевой спейсерный домен	hIL-15 (N-концевой)	Линкер	hCD215 (1—66)	Линкер	hIL15 (C-концевой)

	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122						
Название еще не присвоено-4	DNAibd4	2	Выступ: IL15-CD215(1-66)_Chimera_V2	Выступ: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	С-концевой спейсерный домен	hIL-15 (N-концевой)	Линкер	hCD215 (1—66)	Линкер	hIL15 (С-концевой)
	DNA187	1	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hCD122						
AK527	DNA370	1	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	Впадина: hFc(N297A)	N-концевой спейсерный домен	[MPYDLYHP]	С-концевой спейсерный домен	hCD122				
	DNA596	2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	Выступ: hFc(N297A)	Нерасщепляемый линкер (HL)	hIL15(E46A, E53A)						

Таблица 9

Высвобождаются после расщепления	**SEQ ID NO:**	**DC**
LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVH IVQMFINTS	104	AK242 AK247
LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQV ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	105	AK243 AK248
LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	106	AK457
LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	107	AK421

LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFK RKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLS PSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKN WELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	108	AK250
LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQV ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAG TSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEP AAS	109	AK251
LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS	110	AK400
LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAG TSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEP AASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASAS HQPPGVYPQGHSDTT	111	AK399
LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS	112	AK420
LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS SPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQ PPGVYPQGHSDTT	113	AK419

LYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGG SGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSN NTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	114	AK405
LYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGS GGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE CVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPS SNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGV YPQGHSDTT	115	AK404
LYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH WTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	116	AK401 AK402 AK403
LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	117	AK458
LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISL ASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	118	AK461
LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVI SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	119	AK459
LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	120	AK460
SLYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	121	AK482
LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	307	AK482
LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	122	AK478 AK479 AK480 AK481 AK483

LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSGGGGSGGGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGGGSGGGGSGGSKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQS FVHIVQMFINTS	123	Название еще не присвоено-4
LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGGGSGGGGSKVTAMKCFLLELQV ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	124	Название еще не присвоено-3
LYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD	125	AK527
LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNK ATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTA AIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	126	AK245
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 199) FMLTSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 200)	136	AK929
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 201) VKSPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 202)	137	AK931
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 203) LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDA SIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 204)	138	AK934

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 205) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQ SMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCK ECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 206) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPP SRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPGDSGG (1-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 207)	139	AK935
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 208) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQ SMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCK ECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 209) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPRAAA (1-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 210)	140	AK937
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 211) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQ SMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCK ECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 212)	141	AK940

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPP SRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPMPYD (1-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 213)		
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 214) LYSGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 215)	142	AK933
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 216) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISD LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSS NGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 217) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPGVPLS (1-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 218)	143	AK939
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 219) SGRSSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 220)	144	AK930
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 221) VVAASSGPGSGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 222)	145	AK932

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 223) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISD LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSS NGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 224) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPISSGLL (1-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 225)	146	AK936
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD (3-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 226) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISD LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAQNSLSS NGQVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (2-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 227) DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCT LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGSPSGDLLA (1-я полипептидная цепь – SEQ ID NO: 228)	147	AK938

11. 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	Последовательность компонента 1	Последовательность компонента 2	Последовательность компонента 3	Последовательность компонента 4
AK242	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			
AK242	DNA362	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPSGSPG
AK243	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			

AK243	DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPGSGS
AK244	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			
AK244	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPSGS PG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDAS IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	

AK245	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			
AK245	DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPSGSPG
AK246	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			

AK246	DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215i (усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPSGSPG
AK247	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK247	DNA362	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPSGSPG

AK248	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK248	DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPGSGS
AK249	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	

AK249	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPSGS PG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDAS IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	
AK250	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK250	DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15--hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPSGSPG

AK251	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD PGSGS TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK251	DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215i (усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD GGSSPP TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	MPYDLYHP	SGPSGSPG
AK399	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD PGSGS TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	

AK399	DNA517	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	VPLSLY	SGPGSGS
AK400	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK400	DNA518	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215(усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	VPLSLY	SGPGSGS

AK401	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			
AK401	DNA523	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	PGGPSP
AK402	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			

AK402	DNA524	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	GGGSSP
AK403	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			
AK403	DNA525	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	SGSGGSP

AK404	DNA187	Впадина::hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD		
AK404	DNA526	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	VPLSLY	SGPSGSPG	
AK405	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD		

AK405	DNA527	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	VPLSLY	SGPSGSPG
AK418	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK418	DNA367	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPGSG S	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDAS IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	

AK419	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK419	DNA368	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPGSGS
AK420	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	

AK420	DNA369	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215 (усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPGSGS
AK421	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK421	DNA487	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	VPLSLY	SGPGSGS

AK457	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK457	DNA556	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPG	VPLSLY	GSGPGSGS
AK458	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	

AK458	DNA557	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPG	VPLSLY	GSGPGSGS
AK459	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK459	DNA558	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPG	VPLSLY	GSGPGSGS

AK460	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK460	DNA559	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPG	VPLSLY	GSGPGSGS
AK461	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	

AK461	DNA560	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPG	VPLSLY	GSGPGSGS
AK478	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			
AK478	DNA569	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS

AK479	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG		
AK479	DNA570	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD PGSGS TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA GGGGSGGGGS LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV GGGGSGGGGS SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK480	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG		

AK480	DNA571	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD PGSGS TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA GGGGSGGGGS LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV GGGGSGGGGS SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
AK481	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG		
AK481	DNA572	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD PGSGS TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA GGGGSGGGGS LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV GGGGSGGGGS SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	

AK482	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG		
AK482	DNA573	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215[(1−66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD PGSGS TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA GGGGSGGGGS LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV GGGGSGGGGS SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK483	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG		

AK483	DNA574	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS
AK506	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			
AK506	DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPSGS PG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	

AK507	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG		
AK507	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPSGS PG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDAS IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK507	DNA595	hCD215$_{(1-66)}$	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYIC NSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHW TTPSLKCIRD		

AK527	DNA370	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GPPSGSSP	MPYDLYHP	SGGG
AK527	DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPSGS PG	NWVVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	
Название еще не присвоено - 1	DNAtbd1	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46S, E53S)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPSGS PG	NWVVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLSLQVISLSSGDAS IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	

Название еще не присвоено - 1	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG		
Название еще не присвоено - 2	DNAtbd2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46R, E53R)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPSGS PG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLRLQVISLRSGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Название еще не присвоено - 2	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG		

Название еще не присвоено - 3	DNAtbd3	Выступ:IL15-CD215(1-66)_-Химера_-V1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPGSGS
Название еще не присвоено - 3	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD	
Название еще не присвоено - 4	DNAtbd4	Выступ:IL15-CD215(1-66)_-Химера_-V2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP	SGPGSGS

Название еще присвоено	не - 4	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT WSPWSQPLAFRTKPAALGKD

Молекула	Название	Новые названия	Последовательность компонента 5	Последовательность компонента 6	Последовательность компонента 7	Последовательность компонента 8
AK242	DNA158	Впадина:hFc(N297A)				
AK242	DNA362	Выступ:hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS			
AK243	DNA158	Впадина: hFc(N297A)				

AK243	DNA363	Выступ hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS
AK244	DNA158	Впадина hFc(N297A)	
AK244	DNA364	Выступ hFc(N297A)-hIL15	

AK245	DNA158	Впадина: hFc(N297A)			
AK245	DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK246	DNA158	Впадина: hFc(N297A)			

AK246	DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215 (усеченная)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAAS
AK247	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122			
AK247	DNA362	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS		

AK248	DNA187	Впадин hFc(N297A)-hCD122	
AK248	DNA363	Выступ hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK249	DNA187	Впадина hFc(N297A)-hCD122	

AK249	DNA364	Выступ:hFc(N297A)-hIL15			
AK250	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122			
AK250	DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAASSPSS NNTAATTAAIVPGSQLMPSK SPSTGTTEISSHESSHGTPSQT TAKNWELTASASHQPPGVYP QGHSDTT

AK251	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122			
AK251	DNA366	Выступ:hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215 (усеченная)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAAS
AK399	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122			

AK399	DNA517	Выступ hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAASSPSS NNTAATTAAIVPGSQLMPSK SPSTGTTEISSHESSHGTPSQT TAKNWELTASASHQPPGVYP QGHSDTT
AK400	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122			
AK400	DNA518	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215 (усеченная)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAAS

AK401	DNA161	Выступ	hFc(N297A)			
AK401	DNA523	Вилка	hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	VPLSLY	SGGP	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP SGGGGSGGGGSGGGGSGGGS

AK402	DNA524	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	VPLSLY	SGGP	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP	SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
AK403	DNA161	Выступ: hFc(N297A)				
AK403	DNA525	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	VPLSLY	SGGP	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP	SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

AK404	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122			
AK404	DNA526	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGSGGGSGGG SGGGSGGGSG	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAASSPSS NNTAATTAAIVPGSQLMPSK SPSTGTTEISSHESSHGTPSQT TAKNWELTASASHQPPGVYP QGHSDTT
AK405	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122			

AK405	DNA527	Выступ:hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGSGGGSGGG SGGGSGGGSG GGSG	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAASSPSS NNTAATTAAIVPGSQLMPSK SPSTGTTEISSHESSHGTPSQT TAKNWELTASASHQPPGVYP QGHSDTT
AK418	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122			
AK418	DNA367	Выступ:hFc(N297A)-hIL15			

AK419	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122			
AK419	DNA368	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAASSPSS NNTAATTAAIVPGSQLMPSK SPSTGTTEISSHESSHGTPSQT TAKNWELTASASHQPPGVYP QGHSDTT
AK420	DNA187	ВпадинаhFc(N297A)-hCD122			

AK420	DNA369	Выступ hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченная)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAAS
AK421	DNA187	Впадин hFc(N297A)-hCD122			
AK421	DNA487	Высту hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS		

AK457	DNA187	Впадина hFc(N297A)-hCD122	
AK457	DNA556	Выступ hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS
AK458	DNA187	Впадина hFc(N297A)-hCD122	

AK458	DNA557	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIA ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS
AK459	DNA187	Впадин hFc(N297A)-hCD122	
AK459	DNA558	Выступ hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLALQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS

AK460	DNA187	Впадин hFc(N297A)-hCD122	
AK460	DNA559	Высту hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	NWVVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLASGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS
AK461	DNA187	Впадин hFc(N297A)-hCD122	

AK461	DNA560	Высту hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHID ATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLALQVISLASGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTS			
AK478	DNA161	Высту hFc(N297A)				
AK478	DNA569	ВпадинаhFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPP	SPSPPGPGSPP	VPLSLY	SGG

AK479	DNA161	Выступ hFc(N297A)		
AK479	DNA570	Впадина hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SSGGPGSGPPS VPLSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC G VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPP	SGG
AK480	DNA161	Высту hFc(N297A)		

AK480	DNA571	ВпадинаhFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPP	SSSGSSPGGPS GPP	VPLSLY	SGG
AK481	DNA161	ВыступhFc(N297A)				
AK481	DNA572	ВпадинаhFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD	GGSSPP	VPLSLY	SGG

AK482	DNA161	Выступ-hFc(N297A)				
AK482	DNA573	Впадина-hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD	SPSSGSG	VPLSLY	SGG
AK483	DNA161	Выступ-hFc(N297A)				

AK483	DNA574	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215 $_{(1-66)}$ [VPLSLY]-hIL15	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD	VPLSLY	SGG
AK506	DNA158	Впадина: hFc(N297A)			
AK506	DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)			

AK507	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
AK507	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15
AK507	DNA595	hCD215(1–66)-

AK527	DNA370	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	AVNGTSQFTCFYNSRANISCV WSQDGALQDTSCQVHAWPD RRRWNQTCELLPVSQASWAC NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLS PGHTWEEAPLLTLKQKQEWIC LETLTPDTQYEFQVRVKPLQG EFTTWSPWSQPLAFRTKPAAL GKD
AK527	DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	
Название еще не присвоено	DNAtbd1	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46S, E53S)	

Название еще присвоено-	не	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
Название еще присвоено-	не	DNAtbd2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46R, E53R)
Название еще присвоено-	не	DNA158	Впадина: hFc(N297A)

Название еще не присвоено-	DNAtbd3	Выступ: IL15-CD215(1-66)_ Химера _V1	NWVNVISDLKKIEDLIQS	GGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD	GGGGSGGGGS	
Название еще не присвоено-3	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122					
Название еще не присвоено-4	DNAtbd4	Выступ: IL15-CD215(1-66)_ Химера _V2	NWVNVISDLKKIEDLIQS	GGGGSGGGGSGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD	GGGGSGGGGSGGS	

Название еще не присвоено-4	DNA187	ВпадинаhFc(N297A)-hCD122

Молекула	Название	Новые	Последовательность компонента 9	Высвобождается после расщепления
AK242	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		
AK242	DNA362	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15		LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK243	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		

AK243	DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCK VTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK244	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	
AK244	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	

AK245	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	
AK245	DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSL TECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTE ISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK246	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	

AK246	DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215i (усеченная)	
AK247	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK247	DNA362	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK248	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK248	DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK249	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	

AK249	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	
AK250	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK250	DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSL TECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTE ISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

AK251	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK251	DNA366	Выступ: hFc(N297A) [MPYDLYHP]-hIL15-hCD215 (усеченная)	LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSL TECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAAS
AK399	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	

AK251	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK251	DNA366	Выступ: hFc(N297A) [MPYDLYHP]-hIL15-hCD215 (усеченная)	LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSL TECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAAS
AK399	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	

AK399	DNA517	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCK ECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAG TSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTG TTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK400	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK400	DNA518	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215(усеченная)	LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCK ECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAG TSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAG VTPQPESLSPSGKEPAAS

AK401	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		
AK401	DNA523	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK402	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		

AK402	DNA524	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSL TECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK403	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		
AK403	DNA525	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSL TECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK404	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK404	DNA526	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	LYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGG GSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE CVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQP ESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISS HESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK405	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	

AK419	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK419	DNA368	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCK VTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQ PESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEIS SHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK420	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	

AK405	DNA527	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	LYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGG GSGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGT SSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGV TPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGT TEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK418	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK418	DNA367	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	

AK420	DNA369	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215i (усеченная)	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCK VTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQ PESLSPSGKEPAAS
AK421	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK421	DNA487	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCK ECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK457	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK457	DNA556	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK458	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122	

AK458	DNA557	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK459	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK459	DNA558	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLALQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK460	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
AK460	DNA559	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK461	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	

AK461	DNA560	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)		LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK478	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		
AK478	DNA569	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK CFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK479	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		
AK479	DNA570	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK CFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK480	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		

AK480	DNA571	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK CFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK481	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		
AK481	DNA572	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1−66)-[VPLSLY]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK CFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK482	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		
AK482	DNA573	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	SLYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK483	DNA161	Выступ: hFc(N297A)		

AK483	DNA574	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK CFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK506	DNA158	Впадина: hFc(N297A)		
AK506	DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)		

AK507	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
AK507	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15
AK507	DNA595	hCD215 (1–66)-

AK527	DNA370	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	LYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVH AWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLR VLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISW EISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK527	DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	
Название еще не присвоено-1	DNAtbd1	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46S, E53S)	

Название еще не присвоено-1	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
Название еще не присвоено-2	DNAtbd2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46R, E53R)
Название еще не присвоено-2	DNA158	Впадина: hFc(N297A)

Название еще не присвоено-3	DNAtbd3	Выступ: L15-CD215(1-66)_' Химера _V1	KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKE FLQSFVHIVQMFINTS	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSGGGGSGGGGSITCPPPM SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA HWTTPSLKCIRDGGGGSGGGGSKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS
Название еще не присвоено-3	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122		
Название еще не присвоено-4	DNAtbd4	Выступ: L15-CD215(1-66)_' Химера _V2	KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKE FLQSFVHIVQMFINTS	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSGGGGSGGGGSGGSITCP PPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT NVAHWTTPSLKCIRDGGGGSGGGGSGGSKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL QSFVHIVQMFINTS

Название еще не присвоено-4	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122

Молекула	Названи	Новые названия	Полная последовательность
AK242	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK242	DNA362	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK243	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

AK243	DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK244	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK244	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSG GGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK245	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK245	DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAA SSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK246	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

AK246	DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215[(усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAA S
AK247	DNA187	Впадина:hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK247	DNA362	Выступ:hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK248	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK248	DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK249	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

AK249	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSG GGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK250	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK250	DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAA SSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

AK251	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK251	DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAA S
AK399	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

AK399	DNA517	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVK SYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEP AASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK400	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK400	DNA518	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215i (усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVK SYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEP AAS

AK401	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK401	DNA523	Впадина: hFc(N297A)- hCD122-[VPLSLY]- hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDPGGPSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKS YSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK402	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

AK402	DNA524	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGSSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKS YSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK403	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK403	DNA525	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDSGSGGSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVK SYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVT ESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK404	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK404	DNA526	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYS GPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSP SSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK405	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

AK405	DNA527	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYS GPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHADIWVK SYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEP AASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK418	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK418	DNA367	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSG GGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK419	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK419	DNA368	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYS LYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS SPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
AK420	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

AK420	DNA369	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215 (усеченная	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYS LYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS
AK421	DNA187	Впадина hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK421	DNA487	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK457	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK457	DNA556	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLY GSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK458	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

AK458	DNA557	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLY GSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK459	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK459	DNA558	Выступ:hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLY GSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK460	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK460	DNA559	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLY GSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK461	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

AK461	DNA560	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLY GSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK478	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK478	DNA569	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHA DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSPSPPGPGSPPVPLSLY SGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK479	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK479	DNA570	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHA DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSSGGPGSGPPSGVPLSL YSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK480	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

AK480	DNA571	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHA DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSSSGSSPGGPSGPPVPL SLYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK481	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK481	DNA572	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215$_{(1-66)}$-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHA DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKKIE DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS

AK482	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK482	DNA573	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHA DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDSPSSGSGVPLSLYSGGNWVNVISDLKKIE DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS
AK483	DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

AK483	DNA574	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215 (1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHA DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGPPSGSSPVPLSLYSGGNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS
AK506	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK506	DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSG GGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANN SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

AK507	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
AK507	DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSG GGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNS LSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
AK507	DNA595	hCD215I(1–66)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

AK527	DNA370	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPMPYDLY HPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
AK527	DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSG GGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANN SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Название еще не присвоено-1	DNAtbd1	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46S, E53S)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSG GGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANN SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Название еще не присвоено-1	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Название еще не присвоено-2	DNAtbd2	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46R, E53R)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSG GGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANN SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Название еще не присвоено-2	DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Название еще не присвоено-3	DNAtbd3	Выступ: IL15-CD215(1-66)_ Химера _V1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE CVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGGGSGGGGSKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Название еще не присвоено-3	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
Название еще не присвоено-4	DNAtbd4	Выступ: IL15-CD215(1-66)_ Химера _V2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLY HPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSGGGGSGGGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGGGSGGGGSGGSKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Название еще не присвоено-4	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

Название	Новые названия	Последовательность компонента 1	Последова-тельность компонента 2	Последовательность компонента 3
DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG		
DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG		

DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKD
DNA362	Выступ: hFc(N297A)- [MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP

DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP
DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP
DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченная	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP

DNA367	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGGS SGGGSGPGSG S	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDT VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA368	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP

DNA369	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	MPYDLYHP
DNA370	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GPPSGSSP	MPYDLYHP

DNA487	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	VPLSLY
DNA517	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	VPLSLY

DNA518	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215 (усеченная	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	VPLSLY
DNA523	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKD

DNA524	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKD
DNA525	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKD

DNA526	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	VPLSLY
DNA527	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPP	VPLSLY

DNA556	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPG	VPLSLY
DNA557	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPG	VPLSLY

DNA558	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPG	VPLSLY
DNA559	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPG	VPLSLY

DNA560	Выступ:hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPG	VPLSLY
DNA569	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD2.15(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

DNA570	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
DNA571	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

DNA572	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215 (1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKD
DNA573	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215 (1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKD

DNA574	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215 (1–66 -[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PGSGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
DNA595	hCD215 (1–66	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD		

DNA596	Выступ:hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA561	Выступ:hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A, E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSSPPG	VPLSLY

НоваяDNA1	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSGSSG	VPLSLY
НоваяDNA2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGSPGPP	VPLSLY

Новая DNA3	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	PSSGSGSG	VPLSLY
Новая DNA7	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SSGGSS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS GFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRD

Новая DNA8	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SSGGSS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS GFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRD	
Новая DNA9	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SSGGSS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS GFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRD	

Новая DNA10	Впадина:hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGGGSGGGG S	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKD
Новая DNA11	Впадина:hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	GGGGSGGGG SGGGGS	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG HTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAA LGKD

Новая	DNA12	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26N)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SSGGSS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD
Новая	DNA13	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SSGGSS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKQKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

Новая DNA14	Выступ:hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26S)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SSGGSS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRESYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD
Новая DNA15	Выступ:hFc(N297A)-hCD215(1-66; R35S)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SSGGSS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRESYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

Новая	DNA16	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26N, R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SSGGSS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRENYICNSGFKQKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

Название	Новые названия	Последовательность компонента 4	Последовательность компонента 5	Последовательность компонента 6	Последовательность компонента 7
DNA158	Впадина:hFc(N297A)				
DNA161	Выступ: hFc(N297A)				

DNA187	Впадина hFc(N297A)-hCD122		
DNA362	Выступ:hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	SGPSGSPG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS

DNA363	Выступ:hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	SGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS
DNA364	Выступ:hFc(N297A)-hIL15		

DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	SGPSGSPG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAASSPSSNNT AATTAAIVPGSQLMPSKSPST GTTEISSHESSHGTPSQTTAKN WELTASASHQPPGVYPQGHS DTT
DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215l(усеченная)	SGPSGSPG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAAS

DNA367	Выступ: hFc(N297A)-hIL15				
DNA368	Выступ:hFc(N297A)-{MPYDLYHP}-hIL15-hCD215	SGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAASSPSSNNT AATTAAIVPGSQLMPSKSPST GTTEISSHESSHGTPSQTTAKN WELTASASHQPPGVYPQGHS DTT

DNA369	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченная)	SGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAAS
DNA370	Впадина:hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	SGGG	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKD		

DNA487	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	SGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS		
DNA517	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	SGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	GGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGG GGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAASSPSSNNT AATTAAIVPGSQLMPSKSPST GTTEISSHESSHGTPSQTTAKN WELTASASHQPPGVYPQGHS DTT

DNA518	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215(усеченная)	SGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	GGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGG GGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAAS
DNA523	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	PGGPSP	VPLSLY	SGGP	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPP

DNA524	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	GGGSSP	VPLSLY	SGGP	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPP
DNA525	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	SGSGGSP	VPLSLY	SGGP	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPP

DNA526	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	SGPSGSPG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	GGSGGGSGGGS GGGSGGG5G	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAASSPSSNNT AATTAAIVPGSQLMPSKSPST GTTEISSHESSHGTPSQTTAKN WELTASASHQPPGVYPQGHS DTT
DNA527	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	SGPSGSPG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	GGSGGGSGGGS GGGSGGGSGGG SG	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSTVTTAGVTP QPESLSPSGKEPAASSPSSNNT AATTAAIVPGSQLMPSKSPST GTTEISSHESSHGTPSQTTAKN WELTASASHQPPGVYPQGHS DTT

DNA556	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS
DNA557	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS

DNA558	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS
DNA559	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLA SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS

DNA560	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISL ASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS		
DNA569	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNV AHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP	SPSPPGPGSPP	VPLSLY

DNA570	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP	SSGGPGSGPPSG	VPLSLY
DNA571	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP	SSSGSSPGGPSGPP	VPLSLY

DNA572	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215 (1–66)·[VPLSLY]-hIL15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNV GGSSPP AHWTTPSLKCIRD	VPLSLY
DNA573	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215 (1–66)·[VPLSLY]-hIL15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNV SPSSGSG AHWTTPSLKCIRD	VPLSLY

DNA574	Впадина:hFc(N297A)-hCD122-hCD215i(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNV GPPSGSSP AHWTTPSLKCIRD	VPLSLY
DNA595	hCD215i(1–66)			

DNA596	Выступ:hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)		
DNA561	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A, E46A, E53A)	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISL ASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS

Новая DNA1	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	
Новая DNA2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS	

Новая DNA3	Выступ:hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	GSGPGSGS	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTS		
Новая DNA7	Выступ:hFc(N297A)-hCD215I(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	GGSSPP	VPLSLY	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS

Новая DNA8	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	SPSSGSG	VPLSLY	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS
Новая DNA9	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	GPPSGSSP	VPLSLY	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS

Новая DNA10 Впадина:hFc(N297A)-hCD122

Новая DNA11 Впадина:hFc(N297A)-hCD122

Новая	DNA12	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26N)-[VPLSLY]-hIL15	GGSSPP	VPLSLY	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS
Новая	DNA13	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	GGSSPP	VPLSLY	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS

Новая	DNA14	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26S)-[VPLSLY]-hIL15	GGSSPP	VPLSLY	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS
Новая	DNA15	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R35S)-[VPLSLY]-hIL15	GGSSPP	VPLSLY	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS

Новая	DNA16	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26N, R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	GGSSPP	VPLSLY	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS

Название	Новые названия	Последовательность компонента 8	Последовательность компонента 9	Высвобождается после расщепления
DNA158	Впадина: hFc(N297A)			
DNA161	Выступ: hFc(N297A)			

DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	
DNA362	Выступ: hFc(N297A)-{MPYDLYHP}-hIL15	LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYT ESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLI LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTS

DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	

DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYT ESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLI LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA TNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQ PESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKS PSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGV YPQGHSDTT
DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215l(усеченная)	LYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYT ESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLI LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA TNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQ PESLSPSGKEPAAS

DNA367	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	
DNA368	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA TNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQ PESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKS PSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGV YPQGHSDTT

DNA369	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченная)	LYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA TNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQ PESLSPSGKEPAAS
DNA370	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	LYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILG APDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

DNA487	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS
DNA517	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPP MSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTA GVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQL MPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASH QPPGVYPQGHSDTT

DNA518	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215(усеченная)			LYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPP MSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTA GVTPQPESLSPSGKEPAAS
DNA523	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	NWVNVISDLKKIED LIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFINTS	LYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFK RKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ RPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSNWVNVISDLK KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVI SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA524	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	SGGGGSGGGGSGGGGS GGGGS	NWVNVISDLKKIED LIQSMHIDATLYTES LYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFK DVHPSCKVTAMKCF RKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ LLELQVISLESGDASI RPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSNWVNVISDLK HDTVENLIILANNSL KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVI SSNGNVTESGCKEC SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE EELEEKNIKEFLQSFV LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS HIVQMFINTS
DNA525	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	SGGGGSGGGGSGGGGS GGGGS	NWVNVISDLKKIED LIQSMHIDATLYTES LYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFK DVHPSCKVTAMKCF RKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ LLELQVISLESGDASI RPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSNWVNVISDLK HDTVENLIILANNSL KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVI SSNGNVTESGCKEC SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE EELEEKNIKEFLQSFV LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS HIVQMFINTS

DNA526	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	LYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHA DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPE SLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPS TGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYP QGHSDTT
DNA527	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	LYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMS VEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVT PQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPS KSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPP GVYPQGHSDTT

DNA556	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS
DNA557	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS

DNA558	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTS
DNA559	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLASGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTS

DNA560	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)			LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA569	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA570	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA571	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	SGG	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA572	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66) [VPLSLY]-hIL15	SGG	NWVNVISDLKKIED LIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA573	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66) [VPLSLY]-hIL15	SGG	NWVNVISDLKKIED LIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFINTS	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA574	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-VPLSLY]-hIL15	SGG	NWVVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA595	hCD215(1–66)		

DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	
DNA561	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A, E46A, E53A)	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая	DNA1	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая	DNA2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая	DNA3	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	LYGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая	DNA7	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая DNA8	Выступ: hFc(N297A)-hCD215$_{(1–66)}$-[VPLSLY]-hIL15	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая DNA9	Выступ: hFc(N297A)-hCD215$_{(1–66)}$-[VPLSLY]-hIL15	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая DNA10 Впадина: hFc(N297A)-hCD122

Новая DNA11 Впадина: hFc(N297A)-hCD122

Новая	DNA12	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26N)-[VPLSLY]-hIL15	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая	DNA13	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая	DNA14	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26S)-[VPLSLY]-hIL15	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая	DNA15	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R35S)-[VPLSLY]-hIL15	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая	DNA16	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26N, R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	LYSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Название	Новые названия	Полная последовательность
DNA158	Впадина: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
DNA161	Выступ: hFc(N297A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
DNA362	Выступ: hFc(N297A)- [MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPS GPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA363	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA364	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGS GPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA365	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPS GPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSP SSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
DNA366	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPS GPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS

DNA367	Выступ: hFc(N297A)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA368	Выступ: hFc(N297A)- [MPYDLYHP]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYS RERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPS SNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

DNA369	Выступ: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hIL15-hCD215(усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPMPYDLYHPS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYS RERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS
DNA370	Впадина: hFc(N297A)-[MPYDLYHP]-hCD122	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGPPSGSSPMPYDLYH PSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKL TTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

DNA487	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYSGPG SGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA517	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYSGPG SGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASS PSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

DNA518	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215i(усеченная)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYSGPG SGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS
DNA523	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDPGGPSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSN WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA524	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGSSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYS LYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSN WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA525	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-[VPLSLY]-hCD215(Sushi)-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDSGSGGSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA526	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYSGPS GSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNN TAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
DNA527	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15-hCD215	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPVPLSLYSGPS GSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASS PSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

DNA556	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLYGSG PGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA557	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLYGSG PGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA558	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLYGSG PGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA559	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLYGSG PGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA560	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLYGSG PGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA569	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSPSPPGPGSPPVPLSLYSG GNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA570	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSSGGPGSGPPSGVPLSLYS GGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVT ESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA571	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(Sushi)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSSSGSSPGGPSGPPVPLSL YSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

DNA572	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL QSFVHIVQMFINTS
DNA573	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDSPSSGSGVPLSLYSGGNWVNVISDLKKIEDL IQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL QSFVHIVQMFINTS

DNA574	Впадина: hFc(N297A)-hCD122-hCD215((1−66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPGSGSAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICL ETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGPPSGSSPVPLSLYSGGNWVNVISDLKKIE DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS
DNA595	hCD215((1−66)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

DNA596	Выступ: hFc(N297A)-hIL15(E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGGGSSGGGS GPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
DNA561	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15(D22A, E46A, E53A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSSPPGVPLSLYGSG PGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIAATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLALQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая DNA1	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGSSGVPLSLYGS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	
Новая DNA2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSPGPPVPLSLYGS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	

Новая DNA3	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPSSGSGSGVPLSLYGS GPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая DNA7	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1–66)[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSSGGSSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая DNA8	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSSGGSSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDSPSSGSGVPLSLYSGGNWVNVISDLK KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая DNA9	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1–66)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSSGGSSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGPPSGSSPVPLSLYSGGNWVNVISDL KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая DNA10 Впадина:hFc(N297A)-hCD122

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSAVNG
TSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL
CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK
QEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

Новая DNA11 Впадина hFc(N297A)-hCD122

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG
GSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV
DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAP
LLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

Новая	DNA12	Выступ:hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26N)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSSGGSSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRENYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая	DNA13	Выступ hFc(N297A)-hCD215(1-66; R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSSGGSSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKQKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая	DNA14	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26S)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSSGGSSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRESYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS
Новая	DNA15	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R35S)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSSGGSSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKSKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS

Новая DNA16	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(1-66; R26N, R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSSGGSSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRENYICNSGFKQKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDGGSSPPVPLSLYSGGNWVNVISDLK KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Молекул	Уникальные последовательности ДНК	Название	Партнер по совместной экспрессии ДНК	Название
IL-15	Новая DNA1	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA3	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DNA187	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA7	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66)- [VPLSLY]-hIL15	Новая DNA10	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA8	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66)- [VPLSLY]-hIL15	Новая DNA10	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA9	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66)- [VPLSLY]-hIL15	Новая DNA10	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA12	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R26N)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA10	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA13	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA10	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA14	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R26S)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA10	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA15	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R35S)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA10	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA16	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R26N, R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA10	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA7	Выступ: hFc(N297A)-CD215(l-66)- [VPLSLY]-hIL15	Новая DNA11	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA8	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA11	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA9	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA11	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA12	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R25N)-	Новая DNA11	Впадина: hFc(N297A)-hCD122

		[VPLSLY]-hIL15		
IL-15	Новая DNA13	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA11	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA14	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R265)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA11	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA15	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R35S)-[VPL5LY]-hIL15	Новая DNA11	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA15	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R26N, R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	Новая DNA11	Впадина: hFc(N297A)-hCD122
IL-15	Новая DNA1	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая DNA2	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая DNA3	Выступ: hFc(N297A)-[VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая DNA7	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66)-[VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc{N297A)
IL-15	Новая DNA8	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66)- [VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая DNA9	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66)- [VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая DNA12	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R26N)-[VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая DNA13	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая DNA14	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R26S)-[VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая DNA15	Выступ: hFc(N297A)-hCD215(l-66; R35S)-[VPLSLY]-hIL15	DNA158	Впадина: hFc(N297A)
IL-15	Новая	Выступ: hFc(N297A)-	DNA158	Впадина: hFc(N297A)

	DNA16	hCD215(l-66; R26N, R35Q)-[VPLSLY]-hIL15	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-расщепляемый L1-C** C’,

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида.

2. Маскированный цитокин IL-15 по п. 1, где маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-SD1-CP-SD2 -C** C’,

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

3. Маскированный цитокин IL-15 по п. 2, где спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

4. Маскированный цитокин IL-15 по п. 2 или п. 3, где длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-18 аминокислот.

5. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 2-4, где SD1 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 24-32.

6. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 2-5, где длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот.

7. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 2-6, где SD2 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 35-40.

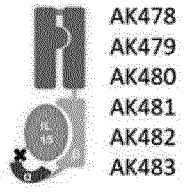
8. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 2-7, где маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-MM-[«домен IL-15Rα»]-SD1-CP-SD2-C** C’,

где «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.



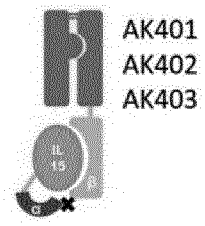
9. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 2-7, где маскированный цитокин содержит первую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL1** C',

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL2-нерасщепляемый L2-MM-SD1-CP-SD2-[«домен IL-15Rα»]-C** C',

где «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.



10. Маскированный цитокин IL-15 по п. 8 или п. 9, где «домен IL-15Rα» предусматривает домен sushi sIL-15Rα дикого типа или варианта sIL-15Rα.

11. Маскированный цитокин IL-15 по п. 8 или п. 9, где субъединица IL-15Rα или ее фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 55, 56, 57 и 58, необязательно с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26 и/или R35.

12. Маскированный цитокин IL-15 по п. 8 или п. 9, где «домен IL-15Rα» содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

13. Маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL2-расщепляемый L2-C** C',

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида.

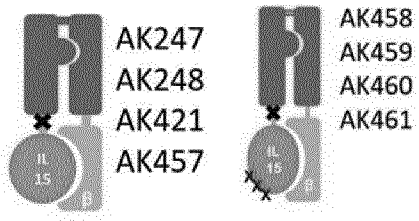
14. Маскированный цитокин IL-15 по п. 13, где первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-SD1-CP-SD2-C** C’,

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



15. Маскированный цитокин IL-15 по п. 14, где спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

16. Маскированный цитокин IL-15 по п. 14 или п. 15, где длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-18 аминокислот.

17. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 14-16, где SD1 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 24-32.

18. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 14-17, где длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот.

19. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 14-18, где SD2 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 35-40.

20. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 13-19, где маскированный цитокин дополнительно предусматривает третью полипептидную цепь, содержащую

N’ **домен IL-15Rα** C’,

где «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, и при этом «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 (C).

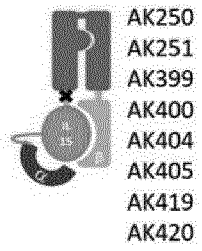
21. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 13-19, где второй полипептид дополнительно содержит домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, который ковалентно присоединен к C’-концу цитокина IL-15 или его фрагмента таким образом, что первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-SD1-CP-SD2 -C-[«домен IL-15Rα»]** C’,

где домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.



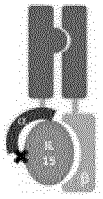
22. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 13-19, где первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-[«домен IL-15Rα»]-SD1-CP-SD2-C** C’,

где домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.



От новой DNA7
до новой DNA16

23. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 20-22, где «домен IL-15Rα» предусматривает домен sushi sIL-15Rα дикого типа или варианта sIL-15Rα.

24. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 20-22, где субъединица IL-15Rα или ее фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 55, 56, 57 и 58, необязательно с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26 и/или R35.

25. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 20-22, где «домен IL-15Rα» содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

26. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где длина нерасщепляемого линкера составляет 4-6 аминокислот.

27. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где нерасщепляемый линкер содержит повтор «GS».

28. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22 (PGSGS).

29. Маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL1-расщепляемый L1-MM** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-C** C’,

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида.

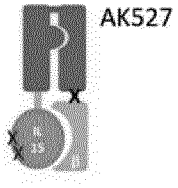
30. Маскированный цитокин IL-15 по п. 29, где первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-SD1-CP-SD2-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-C** C’,

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



31. Маскированный цитокин IL-15 по п. 29 или п. 30, где маскированный цитокин дополнительно предусматривает третью полипептидную цепь, содержащую

N’ домен IL-15Rα C’,

где «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, и при этом «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 (C).

32. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 29-31, где спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

33. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 29-31, где длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-18 аминокислот.

34. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 29-31, где SD1 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 24-32.

35. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 29-34, где длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот.

36. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 29-35, где SD2 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 35-40.

37. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 29-36, где длина нерасщепляемого линкера составляет 18-22 аминокислоты.

38. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 29-37, где нерасщепляемый линкер характеризуется высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

39. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 29-38, где нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 21 (GGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPG).

40. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, предусматривающую по меньшей мере одну аминокислотную модификацию по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

41. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность,

предусматривающую одну или более аминокислотных замен в положениях D22, E46 или E53 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

42. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен в положениях D22, E46, E53, N71, N79 или N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

43. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71 и N79 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

44. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

45. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N79 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

46. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену в положении N71, N79 и N112 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

47. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

48. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

49. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5.

50. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

51. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7.

52. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID

NO: 8.

53. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 127.

54. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128.

55. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 129.

56. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130.

57. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131.

58. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132.

59. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 133.

60. Маскированный цитокин IL-15 по п. 40 или п. 41, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат дополнительную мутацию в положении N71.

61. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 40-60, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат дополнительную мутацию в положении S73.

62. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 40, 41 или 61, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат дополнительную мутацию в одном или более из аминокислотных положений N72, N79, V80, T81 и N112.

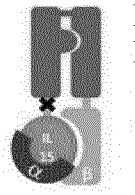
63. Маскированный цитокин IL-15 по п. 62, где первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-SD1-CP-SD2 -[N’-концевой домен C]-[«домен IL-15Rα»]-[C’-концевой домен C]** C’,

где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат N’-концевой домен и C’-концевой домен, и при этом домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, фланкированные с одной из сторон нерасщепляемым «линкером субъединицы α».



Название еще не присвоено 3
Название еще не присвоено 4 Ca

64. Маскированный цитокин IL-15 по п. 63, где длина нерасщепляемого линкера составляет 4-6 аминокислот.

65. Маскированный цитокин IL-15 по п. 63 или п. 64, где нерасщепляемый линкер содержит повтор «GS».

66. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-65, где нерасщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 22 (PGSGS).

67. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-66, где спейсерные домены характеризуются высоким содержанием аминокислотных остатков G, S и P.

68. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-67, где длина первого спейсерного домена (SD1) составляет 3-18 аминокислот.

69. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-68, где SD1 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 24-32.

70. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-69, где длина второго спейсерного домена (SD2) составляет 2-10 аминокислот.

71. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-70, где SD2 содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 35-40.

72. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-71, где «домен IL-15Rα» предусматривает домен sushi sIL-15Rα дикого типа или варианта sIL-15Rα.

73. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-71, где субъединица IL-15Rα или ее фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 55, 56, 57 и 58, необязательно с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26 и/или R35.

74. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-71, где «домен IL-15Rα» содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

75. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-74, где N'-концевой домен и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну или более аминокислотных замен в положениях D22, E46, E53 по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

76. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-75, где N'-концевой домен и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат

дополнительную мутацию в положении N71.

77. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-76, где N'-концевой домен и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат дополнительную мутацию в положении S73.

78. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-77, где N'-концевой домен и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат дополнительную мутацию в одном или более из аминокислотных положений N72, N79, V80, T81 и N112.

79. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 63-74, где N'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и C'-концевой домен цитокина IL-15 или его функционального фрагмента содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

80. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33 (MPYD*LYHP).

81. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34 (VPLS*LY).

82. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 155 (ISSGLL*SG*RS).

83. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где расщепляемый пептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 156 (DLLA*VVAAS).

84. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 41-54, 162, 163, 164, 165, 166 или 167.

85. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где расщепляемый линкер содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 41-54, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170 или 171.

86. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен антитела или его фрагмент, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит второй Fc-домен антитела или его фрагмент.

87. Маскированный цитокин IL-15 по п. 86, где первый Fc-домен содержит CH3-домен или его фрагмент, и второй Fc-домен содержит CH3-домен или его фрагмент.

88. Маскированный цитокин IL-15 по п. 86 или п. 87, 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.

89. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 86-88, где каждый из первого и второго доменов, обеспечивающих увеличение периода полужизни, представляет собой Fc-домен IgG1 или его фрагмент.

90. Маскированный цитокин IL-15 по п. 89, 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.

91. Маскированный цитокин IL-15 по п. 89 или п. 90, 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.

92. Маскированный цитокин IL-15 по п. 86, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64.

93. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 89-91, 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.

94. Маскированный цитокин IL-15 по п. 93, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 66.

95. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где маскирующий компонент содержит IL-15Rβ или ее фрагмент или вариант.

96. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11.

97. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену в положении C122.

98. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где

маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену C122S.

99. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену в положении C168.

100. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену C168S.

101. Маскированный цитокин IL-15 по любому из предыдущих пунктов, где маскирующий компонент содержит вариант IL-15Rβ или его фрагмент, содержащие аминокислотную замену в положениях C122 и C168.

102. Маскированный цитокин IL-15 по п. 95, где маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

103. Маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N' **HL2-расщепляемый L2-C** C',

и третью полипептидную цепь, содержащую

N' **домен IL-15Rα** C',

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом второй линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и первый линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида,

при этом «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, и «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

104. Маскированный цитокин IL-15 по п. 103, где первая полипептидная цепь содержит

N' **HL1-нерасщепляемый L1-MM** C',

и вторая полипептидная цепь содержит

N' **HL2-SD1-CP-SD2 -C** C',

и третья полипептидная цепь содержит

N' **домен IL-15Rα** C',

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

105. Маскированный цитокин IL-15, содержащий первую полипептидную цепь,

содержащую

N’ **HL1-расщепляемый L1-MM** C’,

и вторую полипептидную цепь, содержащую

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-C** C’,

и третью полипептидную цепь, содержащую

N’ **домен IL-15Rα** C’,

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-15 или его функциональный фрагмент, при этом первый линкер содержит протеолитически расщепляемый пептид (CP), и второй линкер не содержит протеолитически расщепляемого пептида,

при этом «домен IL-15Rα» представляет собой домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, и «домен IL-15Rα» нековалентно связан с цитокином IL-15 или его функциональным фрагментом (C) во второй полипептидной цепи.

106. Маскированный цитокин IL-15 по п. 105, где первая полипептидная цепь содержит

N’ **HL1-SD1-CP-SD2-MM** C’,

и вторая полипептидная цепь содержит

N’ **HL2-нерасщепляемый L2-C** C’,

и третья полипептидная цепь содержит

N’ **домен IL-15Rα** C’,

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

107. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-106, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит первый Fc-домен антитела или его фрагмент, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит второй Fc-домен антитела или его фрагмент.

108. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-107, где первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, и второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64.

109. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-108, где маскирующий компонент содержит IL-15Rβ или ее фрагмент или вариант.

110. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-109, где маскирующий компонент содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

111. Маскированный цитокин IL-15 по п. 103 или п. 104, где первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177.

112. Маскированный цитокин IL-15 по п. 105 или п. 106, где вторая полипептидная

цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 183.

113. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-112, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую аминокислотную замену N71Q и N79Q по сравнению с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

114. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-113, где цитокин IL-15 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: 130.

115. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-114, где цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130.

116. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-115, где «домен IL-15Rα» предусматривает домен sushi sIL-15Rα дикого типа или его вариант.

117. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 103-116, где «домен IL-15Rα» содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56.

118. Маскированный цитокин IL-15 по п. 13, где первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 68, и вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83.

119. Маскированный цитокин IL-15 по п. 13, где первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177, и вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193.

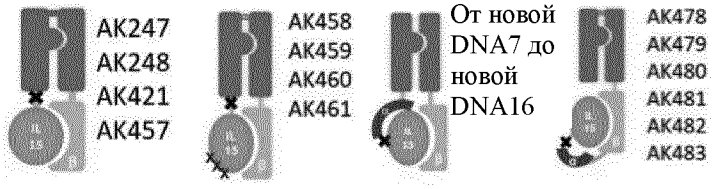
120. Маскированный цитокин IL-15 по п. 13, где первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 177, и вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194.

121. Продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где указанный продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент, получаемые посредством протеолитического расщепления расщепляемого пептида в маскированном цитокине IL-15 по любому из пп. 1-115.

122. Продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит полипептид, содержащий

PCP-SD-C,

где PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида; SD представляет собой спейсерный домен, и C представляет собой цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент.



123. Продукт расщепления по п. 122, где SD представляет собой SD2, определенный в любом из п. 15, п. 18 или п. 19.

124. Продукт расщепления по п. 122 или п. 123, где протеолитически расщепляемый пептид является таким, как определено в любом из пп. 80-82.

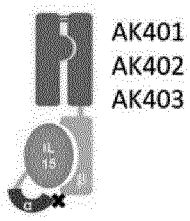
125. Продукт расщепления по любому из пп. 122-124, где цитокин IL-15 или его фрагмент являются такими, как определено в любом из пп. 40-62.

126. Продукт расщепления по любому из пп. 122-125, где продукт расщепления дополнительно содержит домен, содержащий субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент.

127. Продукт расщепления по п. 126, где субъединица IL-15Rα или ее фрагмент нековалентно связаны с цитокином IL-15 (C).

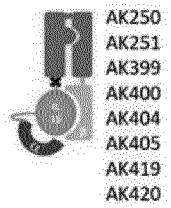
128. Продукт расщепления по п. 126, где продукт расщепления содержит

PCP-SD-[«домен IL-15Rα»]-C.



129. Продукт расщепления по п. 126, где продукт расщепления содержит

PCP-SD-C-[«домен IL-15Rα»].



130. Продукт расщепления по любому из пп. 126-129, где субъединица IL-15Rα или ее фрагмент содержат аминокислотную последовательность, предусматривающую одну из последовательностей под SEQ ID NO: 55, 56, 57 и 58, необязательно с дополнительной аминокислотной заменой в положении R26 и/или R35.

131. Продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит

PCP-SD2 - [N'-концевой домен C]-[«домен IL-15Rα»]-[C'-концевой домен C],

где домен IL-15Rα содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, фланкированные с одной из сторон нерасщепляемым «линкером субъединицы α».



Название еще не присвоено 3

Название еще не присвоено 4

132. Продукт расщепления маскированного цитокина IL-15, где продукт расщепления способен связываться с его когнатным рецептором, при этом продукт расщепления содержит белковый гетеродимер, содержащий

первую полипептидную цепь, содержащую

HL1-SD-PCP,

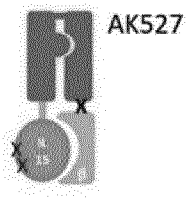
где HL1 представляет собой первый домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; SD представляет собой спейсерный домен, и PCP представляет собой часть протеолитически расщепляемого пептида;

и вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид, содержащий

HL2-L2-C,

где HL2 представляет собой второй домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни; L2 представляет собой линкер, и C представляет собой цитокин IL-15 или его функциональный фрагмент; и

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



133. Продукт расщепления по п. 132, где SD представляет собой SD1, определенный в любом из пп. 32-34.

134. Продукт расщепления по п. 132 или п. 133, где протеолитически расщепляемый пептид является таким, как определено в любом из пп. 80-85.

135. Продукт расщепления по любому из пп. 132-134, где цитокин IL-15 или его фрагмент являются такими, как определено в любом из пп. 40-62.

136. Продукт расщепления по любому из пп. 132-135, где первый и второй домены, обеспечивающие увеличение периода полужизни, являются такими, как определено в любом из пп. 86-94.

137. Продукт расщепления по любому из пп. 132-136, где нерасщепляемый линкер L2 является таким, как определено в любом из пп. 26-28.

138. Продукт расщепления по любому из пп. 132-137, где продукт расщепления дополнительно содержит субъединицу IL-15Rα или ее фрагмент, нековалентно связанные с цитокином IL-15 (C).

139. Продукт расщепления, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей под SEQ ID NO: 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,

112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, и 136-143, и 144-147, и 199-228, и 307.

140. Нуклеиновая кислота, кодирующая маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 1-120 или кодирующая одну из цепей маскированного цитокина IL-15.

141. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 140.

142. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту, кодирующую маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 1-120.

143. Композиция, содержащая маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 1-120.

144. Фармацевтическая композиция, содержащая маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 1-120 и фармацевтически приемлемый носитель.

145. Фармацевтическая композиция по п. 144, где фармацевтическая композиция представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.

146. Фармацевтическая композиция по п. 144 или п. 145, где фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.

147. Фармацевтическая композиция по п. 144 или п. 145, где фармацевтическая композиция составлена для инъекции и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.

148. Фармацевтическая композиция по п. 144 или п. 145, где фармацевтическая композиция представляет собой жидкость и представлена в виде единичной дозированной лекарственной формы.

149. Набор, содержащий маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 1-120, или композицию по п. 143, или фармацевтическую композицию по любому из пп. 144-148.

150. Способ получения маскированного цитокина IL-15 по любому из пп. 1-115, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 142 в условиях, обеспечивающих получение маскированного цитокина IL-15.

151. Нуклеиновая кислота, кодирующая продукт расщепления по любому из пп. 121-139.

152. Композиция, содержащая продукт расщепления по любому из пп. 121-139.

153. Фармацевтическая композиция, содержащая продукт расщепления по любому из пп. 121-139 и фармацевтически приемлемый носитель.

154. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 1-120 для применения в медицине.

155. Продукт расщепления по любому из пп. 121-139 для применения в медицине.

156. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-15 по любому из пп. 1-120.

157. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества композиции по п. 143 или п. 152.

158. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 144-148 или п. 153.

159. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-15 по любому из пп. 1-78, в результате чего маскированный цитокин протеолитически расщепляется *in vivo* с получением продукта расщепления по любому из пп. 121-139.

160. 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 является таким, как определено в любом из пп. 121-139.

161. Способ по любому из пп. 156-160, где рак представляет собой солидную опухоль.

162. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 1-120 для применения в лечении или предупреждении рака.

163. Маскированный цитокин IL-15 по любому из пп. 1-120 для применения в способе лечения или предупреждения рака, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества маскированного цитокина IL-15, где маскированный цитокин протеолитически расщепляется *in vivo* с получением продукта расщепления по любому из пп. 121-139.

164. Маскированный цитокин IL-15 для применениядо п. 162 или п. 163, где рак представляет собой солидную опухоль.

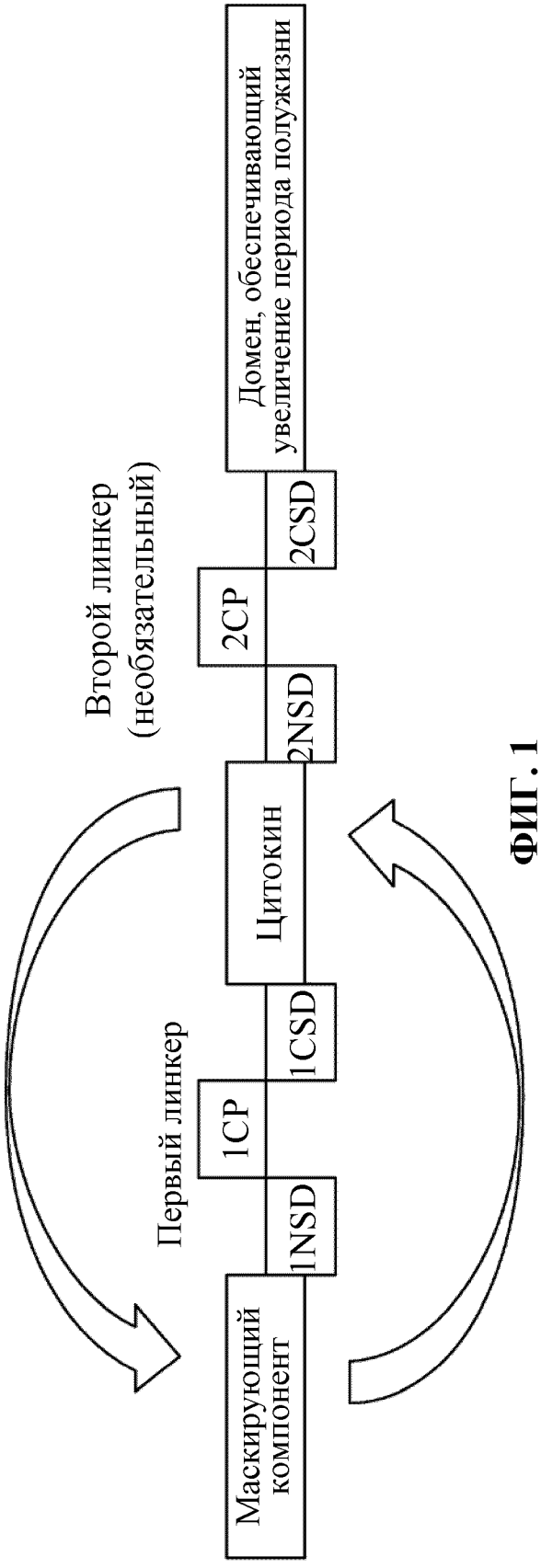
165. Продукт расщепления по любому из пп. 121-139 для применения в лечении или предупреждении рака.

166. Продукт расщепления по любому из пп. 121-139 для применения в лечении или предупреждении рака, при этом способ включает стадию введения маскированного цитокина по любому из пп. 1-120 пациенту с обеспечением таким образом получения продукта расщепления посредством протеолитического расщепления маскированного цитокина *in vivo*.

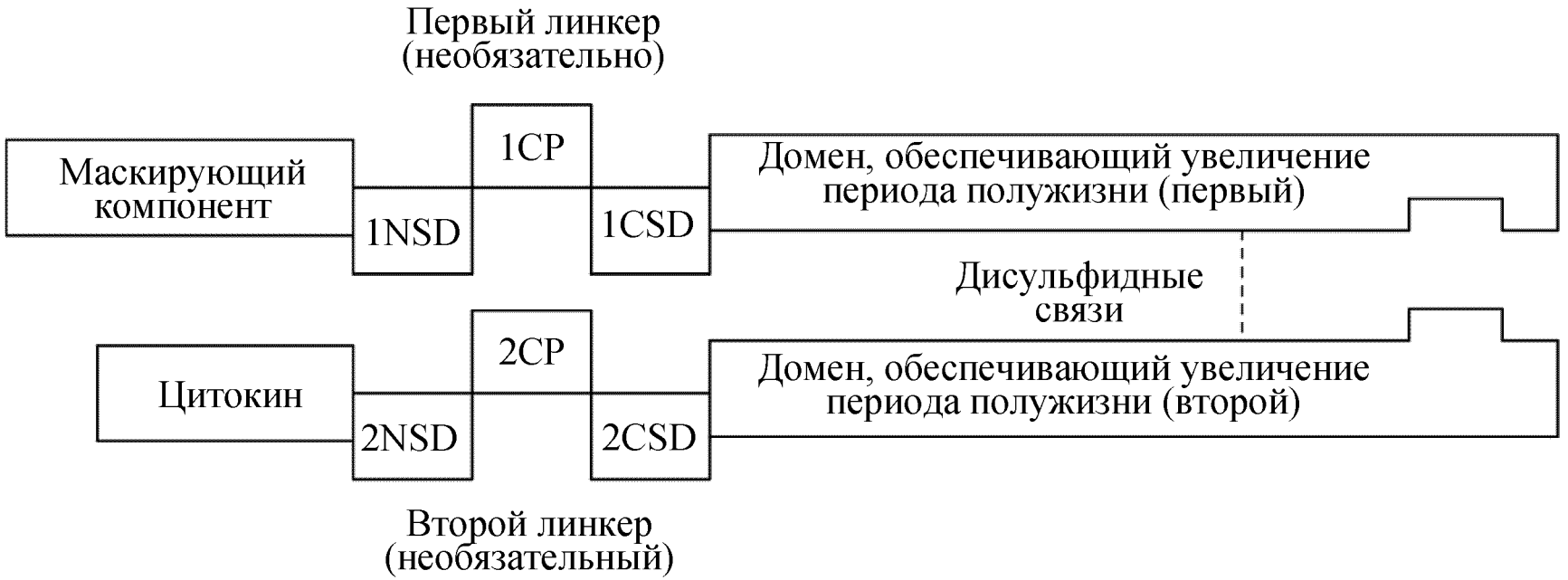
167. Продукт расщепления по любому из пп. 121-139 для применения в способе лечения или предупреждения рака у субъекта, при этом способ включает стадию получения продукта расщепления посредством протеолитического расщепления *in vivo* из маскированного цитокина по любому из пп. 1-120, который был введен субъекту.

168. Продукт расщепления для применения по любому из пп. 165-167, где рак представляет собой солидную опухоль.

По доверенности


Маскирующий компонент
1NSD
1CP
1CSD
Цитокин
2NSD
2CP
2CSD
Домен, обеспечивающий увеличение периода полужизни
Первый линкер
Второй линкер (необязательный)

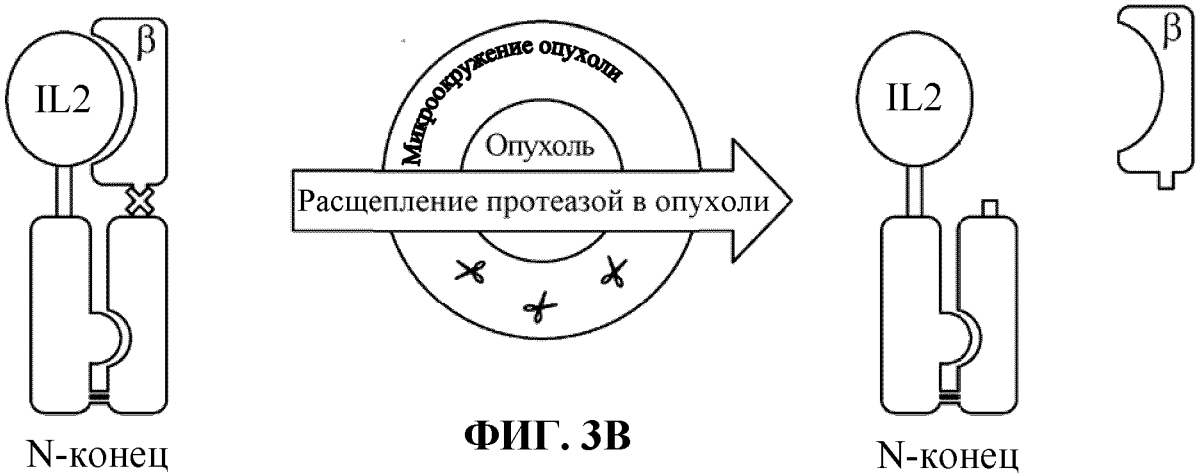
ФИГ. 1


Первый линкер
(необязательно)
1CP
Маскирующий
компонент
1NSD
1CSD
Домен, обеспечивающий увеличение
периода полужизни (первый)
Дисульфидные
связи
2CP
Цитокин
2NSD
2CSD
Домен, обеспечивающий увеличение
периода полужизни (второй)
Второй линкер
(необязательный)

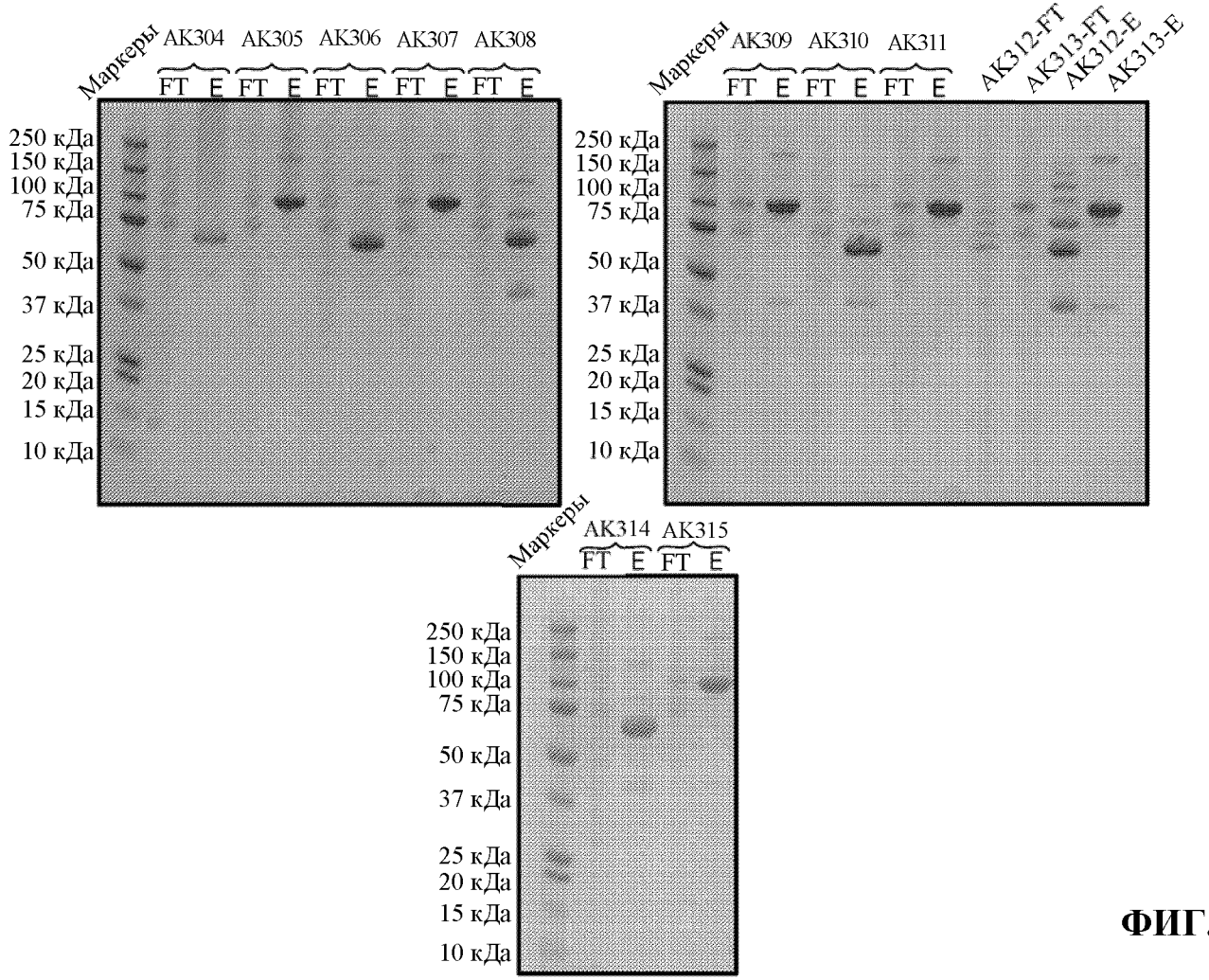
ФИГ. 2


IL2
β
Микроокружение опухоли
Опухоль
Расщепление протеазой в опухоли
IL2
β
N-конец
N-конец

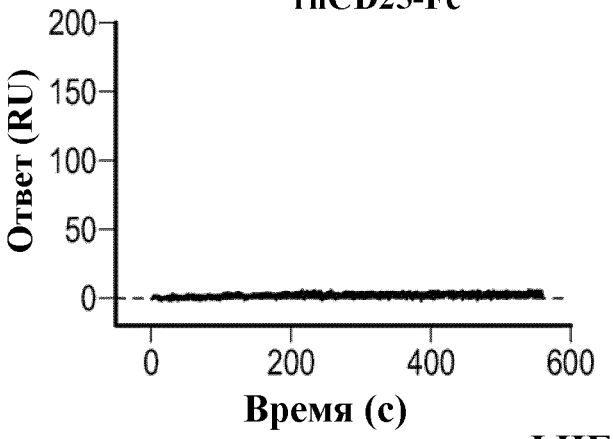
ФИГ. 3A


IL2
β
Микроокружение опухоли
Опухоль
Расщепление протеазой в опухоли
IL2
β
N-конец
N-конец

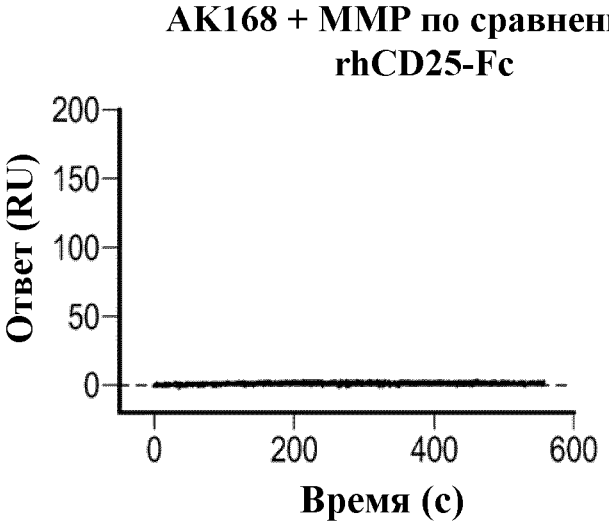
ФИГ. 3B


Маркеры
AK304
AK305
AK306
AK307
AK308
FT
E
250 кДа
150 кДа
100 кДа
75 кДа
50 кДа
37 кДа
25 кДа
20 кДа
15 кДа
10 кДа
Маркеры
AK309
AK310
AK311
AK312-FT
AK313-FT
AK312-E
AK313-E
Маркеры
AK314
AK315

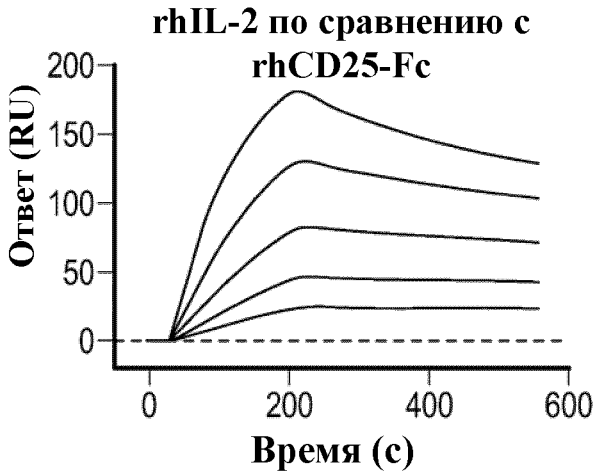
ФИГ. 4



ФИГ. 5A



ФИГ. 5B

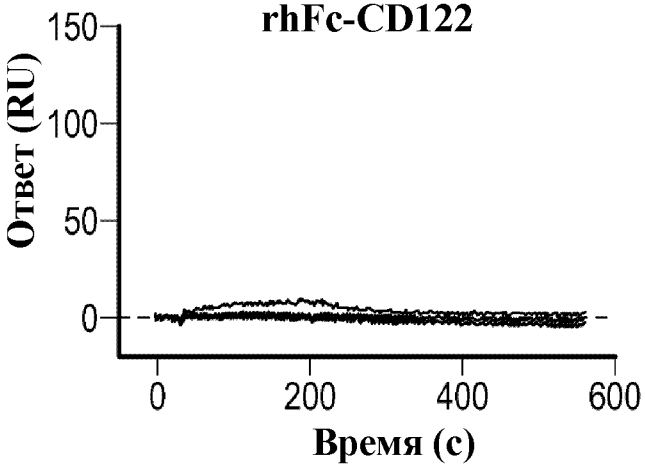


ФИГ. 5C

Образец	ka (1/(M*c))	kd (1/c)	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

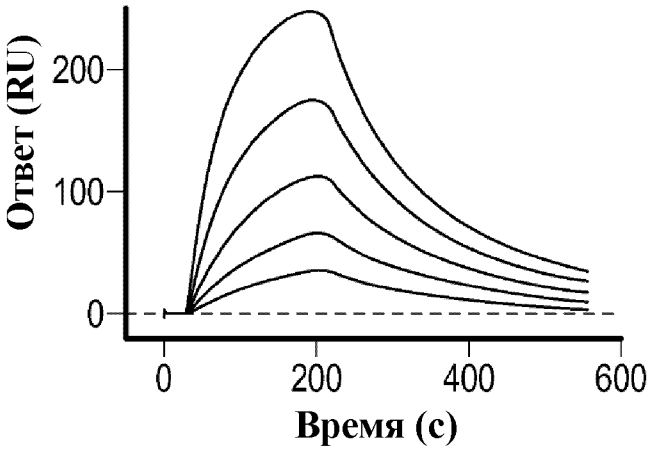
ФИГ. 5D

Ak111 по сравнению с rhFc-CD122



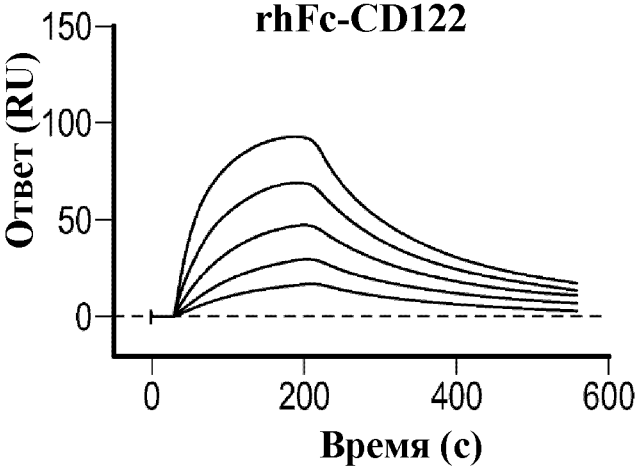
ФИГ. 6A

AK111 + MMP по сравнению с rhFc-CD122



ФИГ. 6B

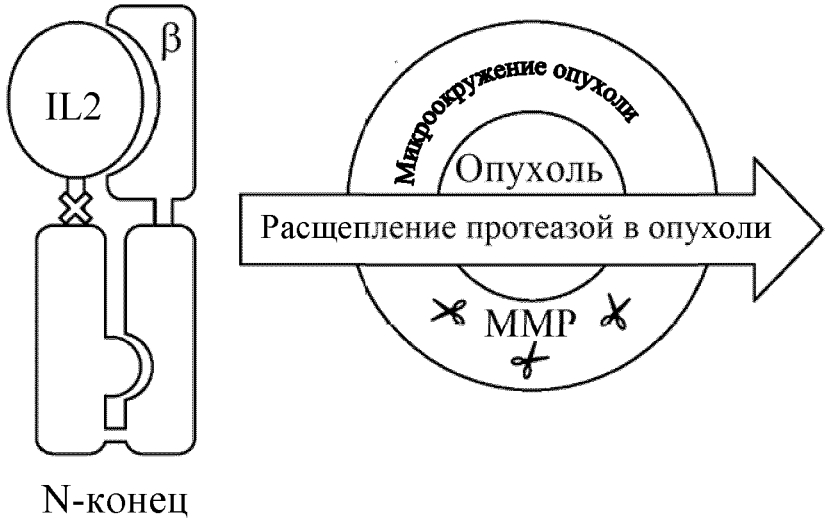
rhIL-2 по сравнению с rhFc-CD122



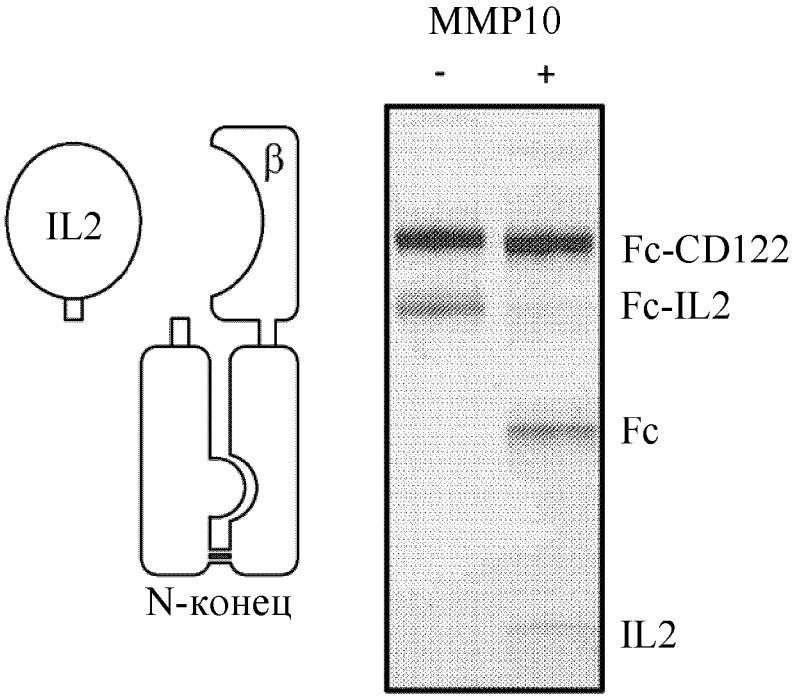
ФИГ. 6C

Образец	ka (1/(M*c))	kd (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

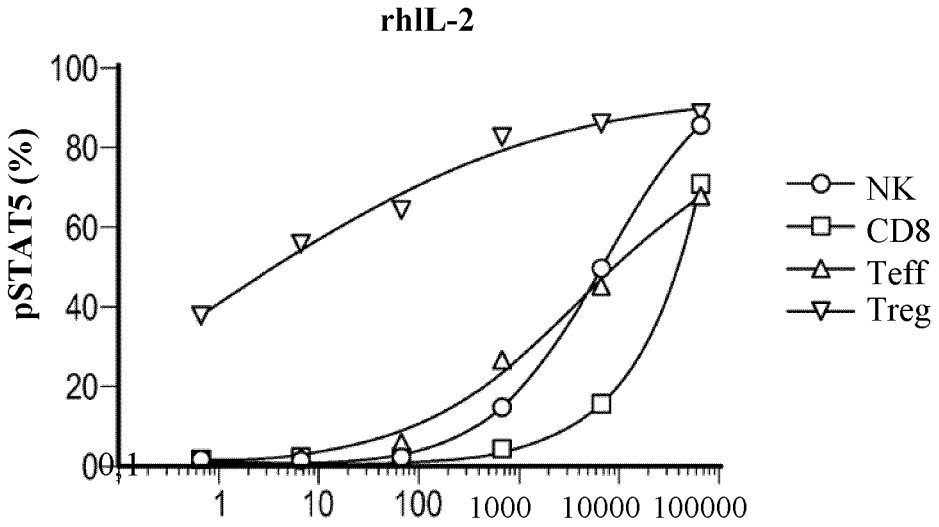
ФИГ. 6D


IL2
β
N-конец
Микроокружение опухоли
Опухоль
Расщепление протеазой в опухоли
MMP

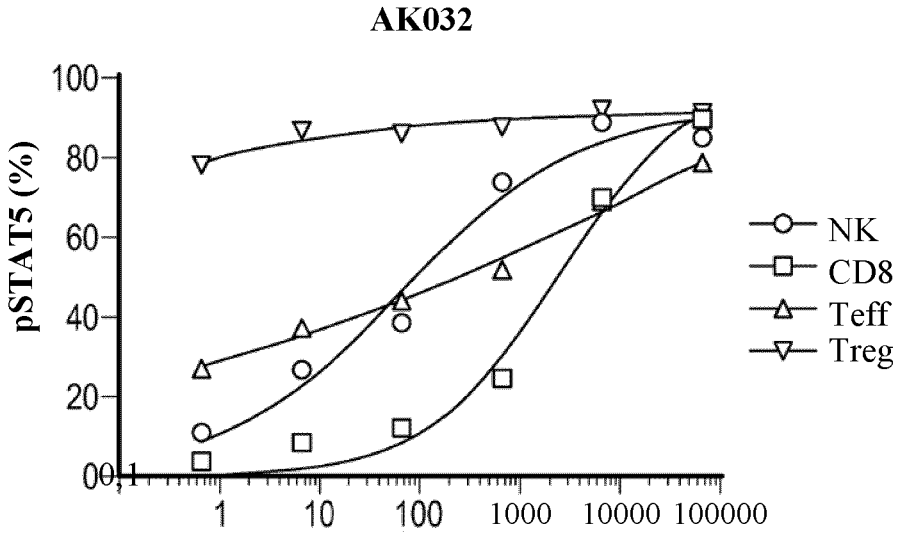
ФИГ. 7A


IL2
β
N-конец
MMP10
-
+
Fc-CD122
Fc-IL2
Fc
IL2

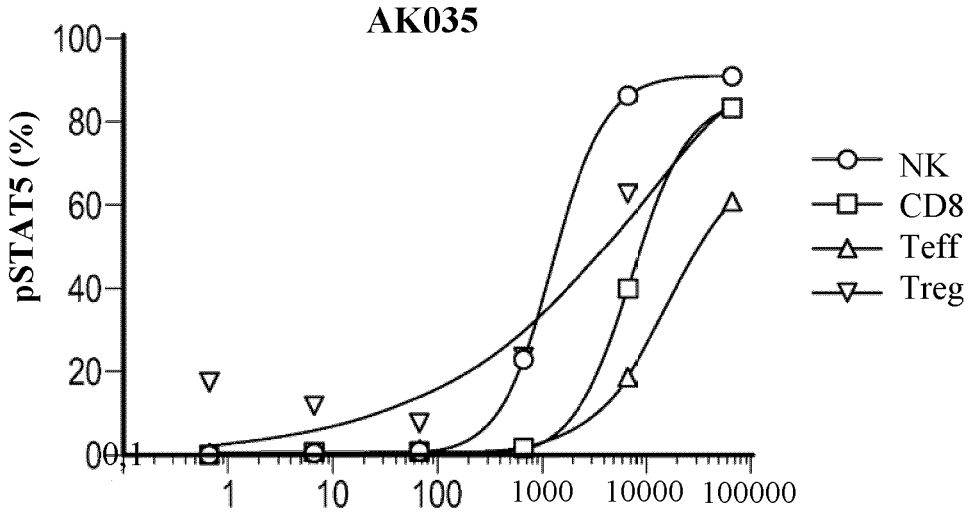
ФИГ. 7B


rhIL-2
pSTAT5 (%)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
1000
10000
100000
NK
CD8
Teff
Treg

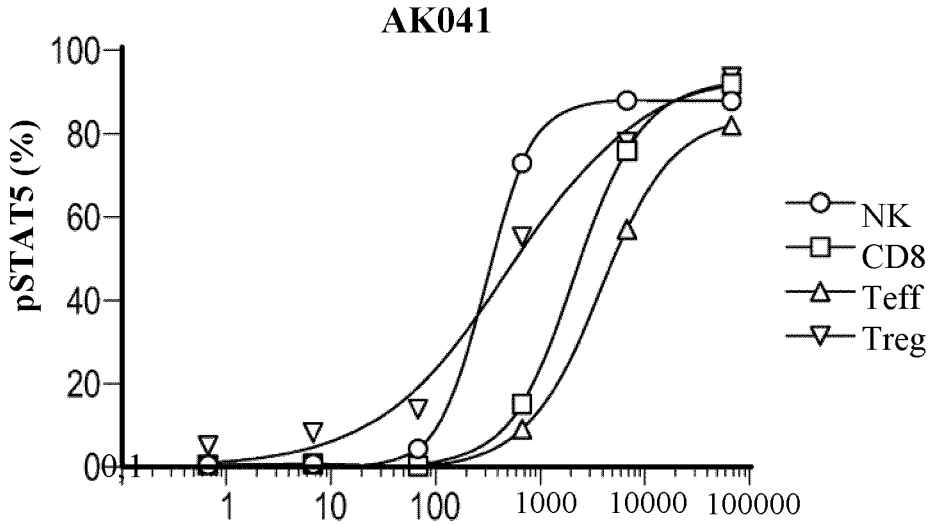
ФИГ. 8A


AK032
pSTAT5 (%)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
1000
10000
100000
NK
CD8
Teff
Treg

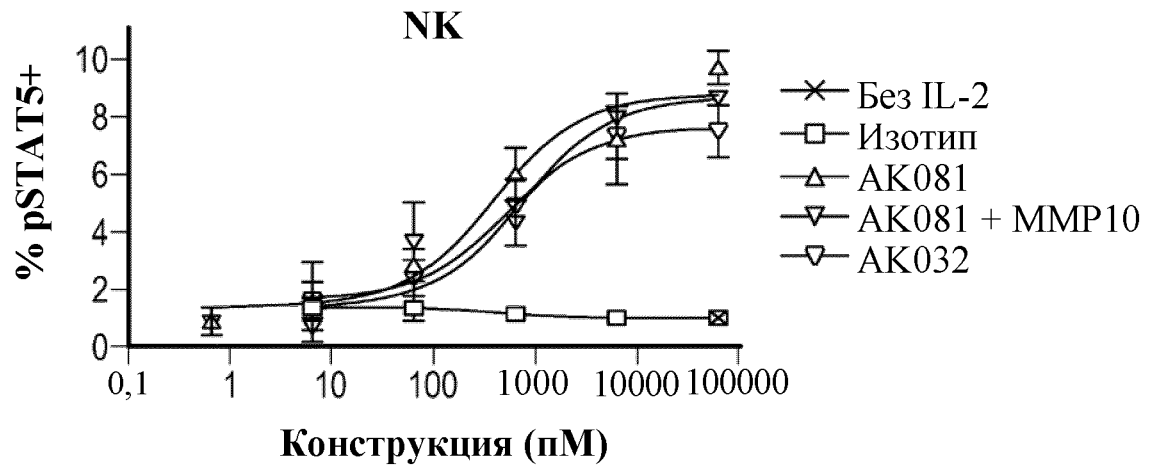
ФИГ. 8B


AK035
pSTAT5 (%)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
1000
10000
100000
NK
CD8
Teff
Treg

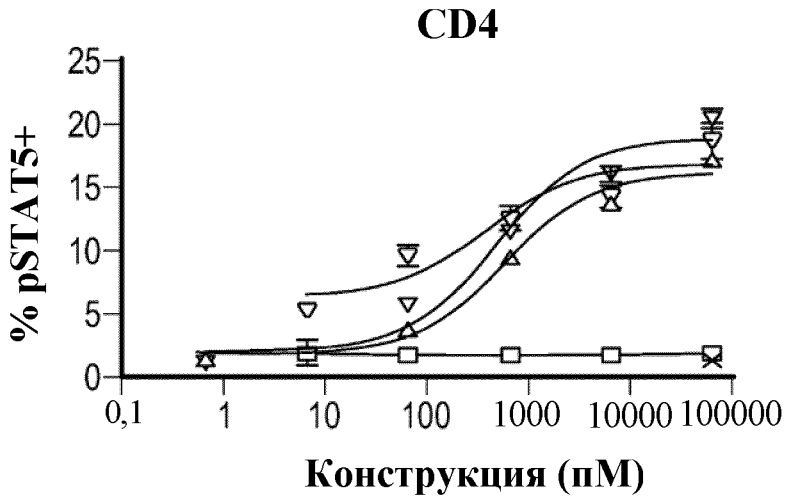
ФИГ. 8C


AK041
pSTAT5 (%)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
1000
10000
100000
NK
CD8
Teff
Treg

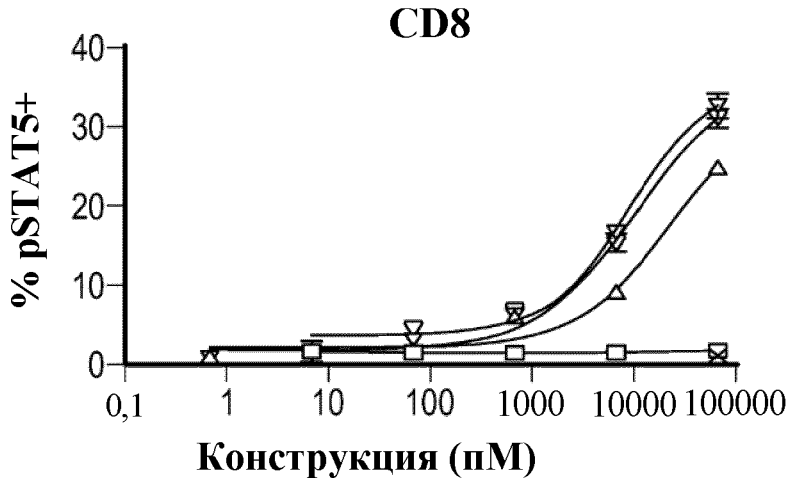
ФИГ. 8D



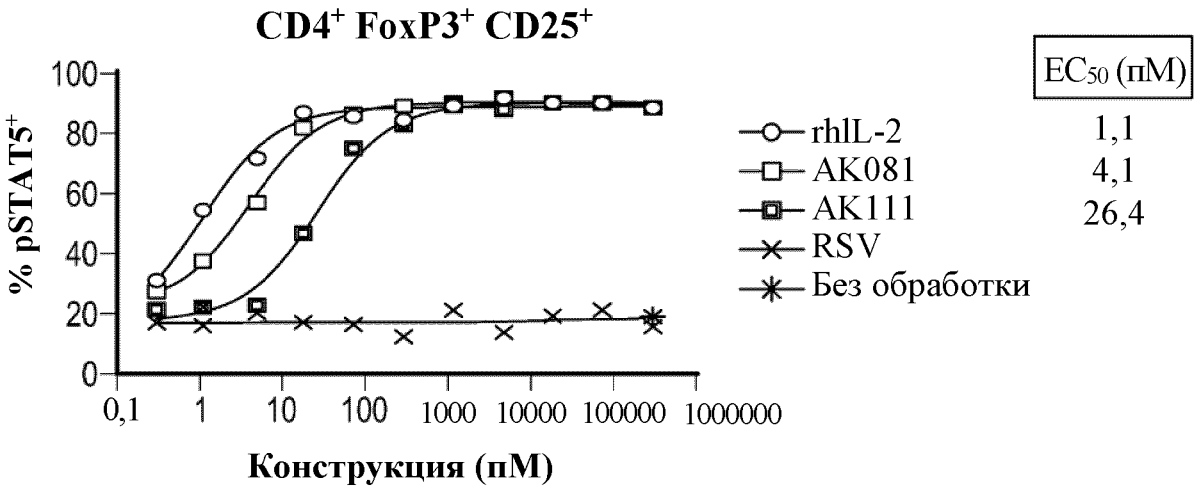
ФИГ. 9А



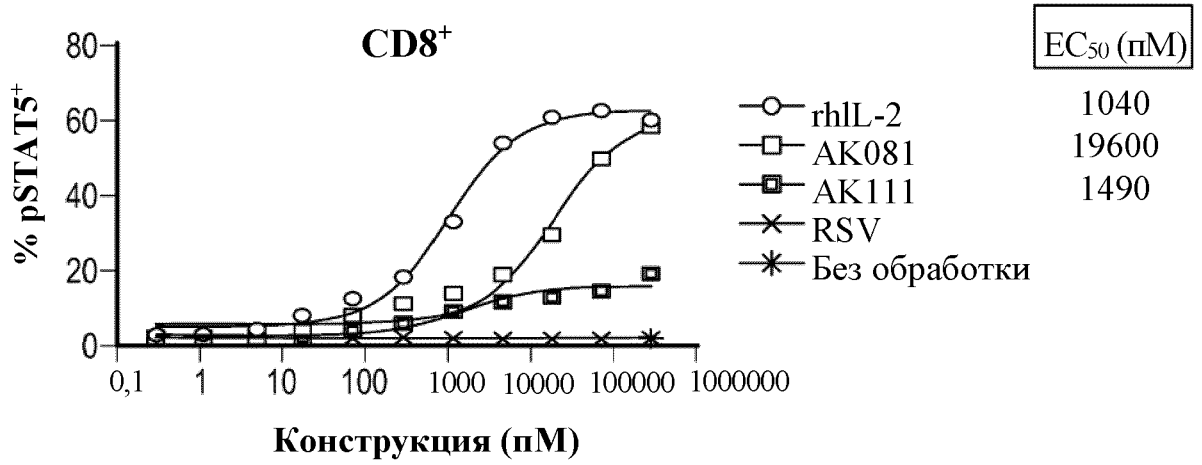
ФИГ. 9В



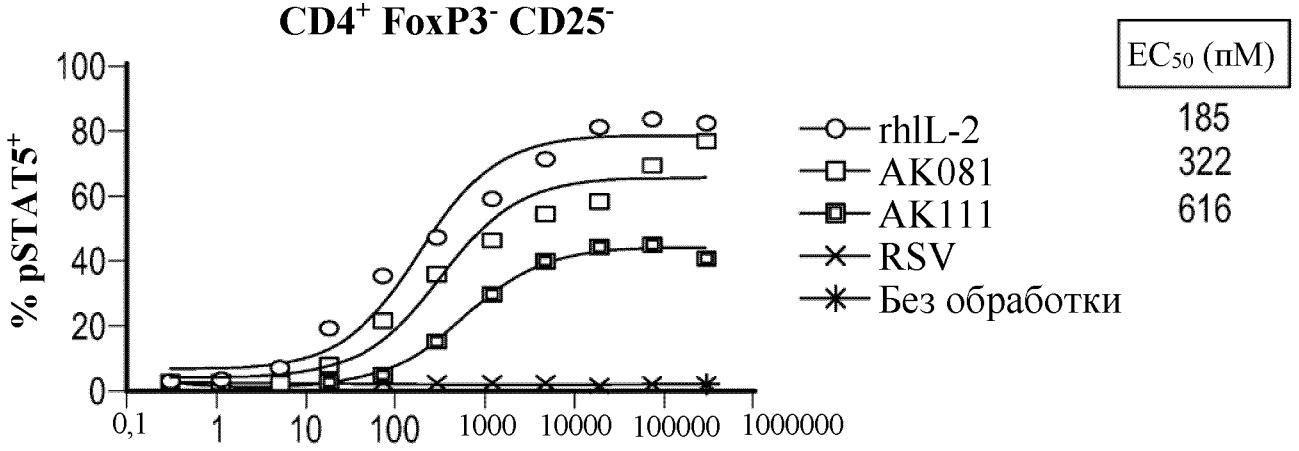
ФИГ. 9С



ФИГ. 10А



ФИГ. 10В

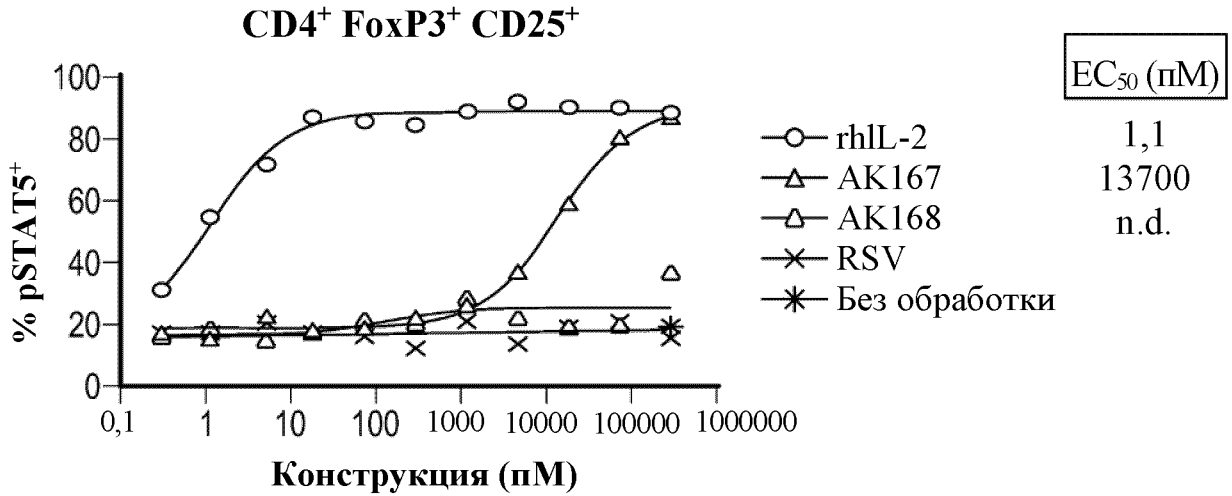


ФИГ. 10C

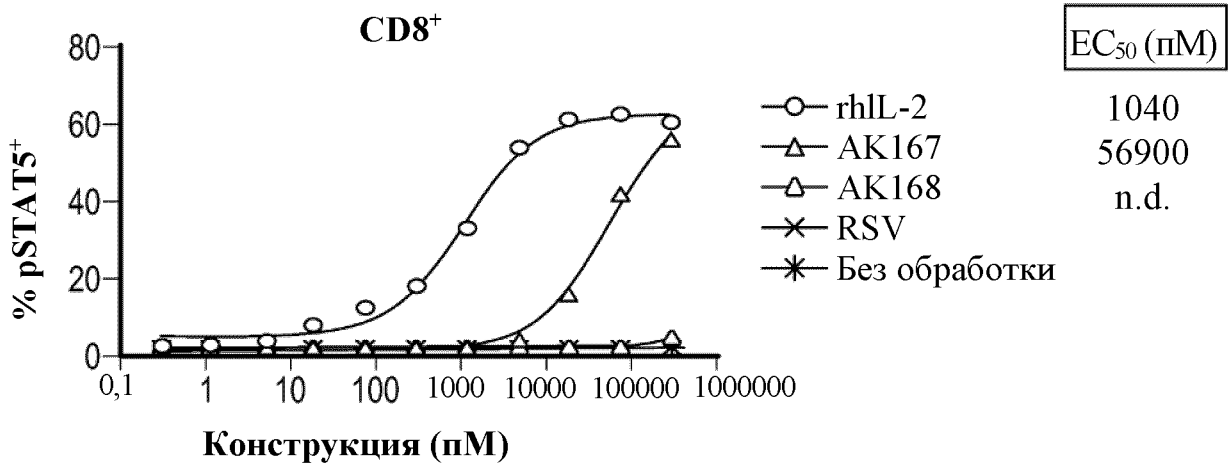
Конструкция	**FoxP3$^+$ T_{reg}**		**CD4$^+$ T_{help}**		**CD8$^+$ T_{cyto}**	
	EC_{50} (пМ)	Кратность изменения	EC_{50} (пМ)	Кратнть изменения	EC50 (пМ)	Кратность изменения
rhlL-2	1,1		1040		185	
AK081	4,1	3,7	19600	18,8	322	1,7
AK111	26,4	24,0	1490*	1,4*	616	3,3

*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.

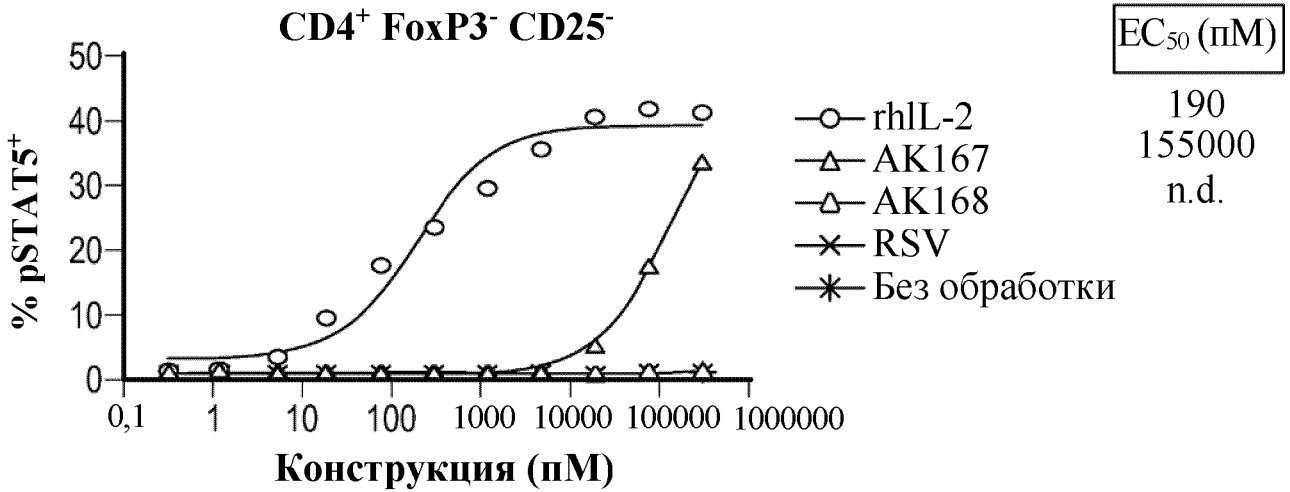
ФИГ. 10D



ФИГ. 11А



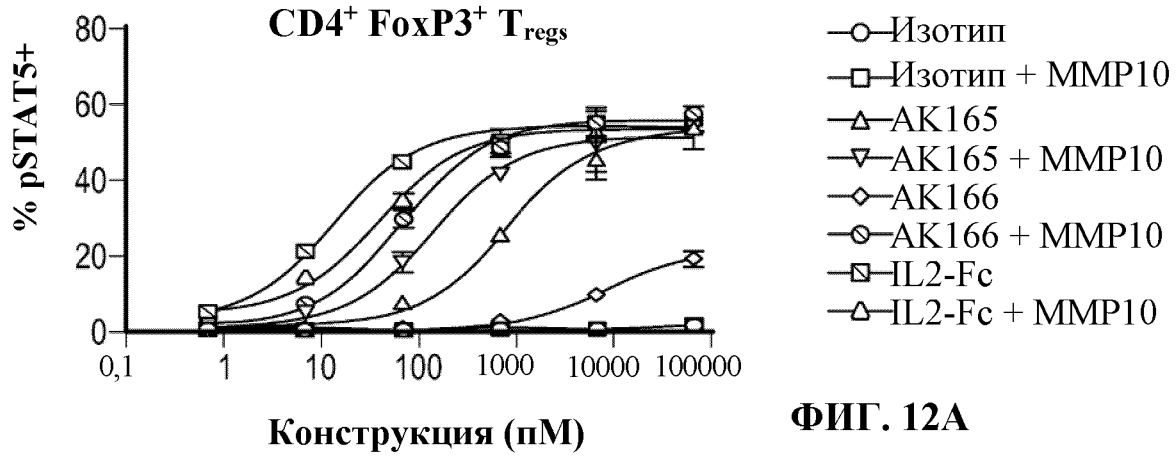
ФИГ. 11В



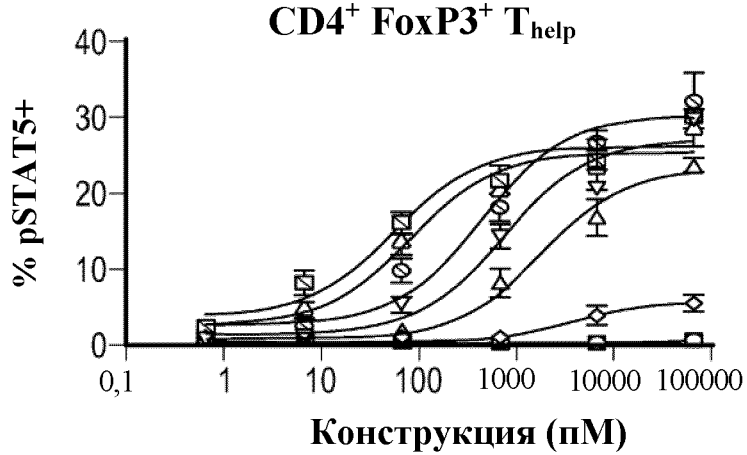
ФИГ. 11C

Конструкция	**FoxP3$^+$ T_{reg}**		**CD4$^+$ T_{help}**		**CD8$^+$ T_{-cyto}**	
	EC_{50} (пМ)	Кратность изменения	EC_{50} (пМ)	Кратность изменения	EC_{50} (пМ)	Кратность изменения
rhlL-2	1,1		1040		190	
AK167	13700	12455	56900	55	155000	816
AK168	n.d.		n.d.		n.d.	

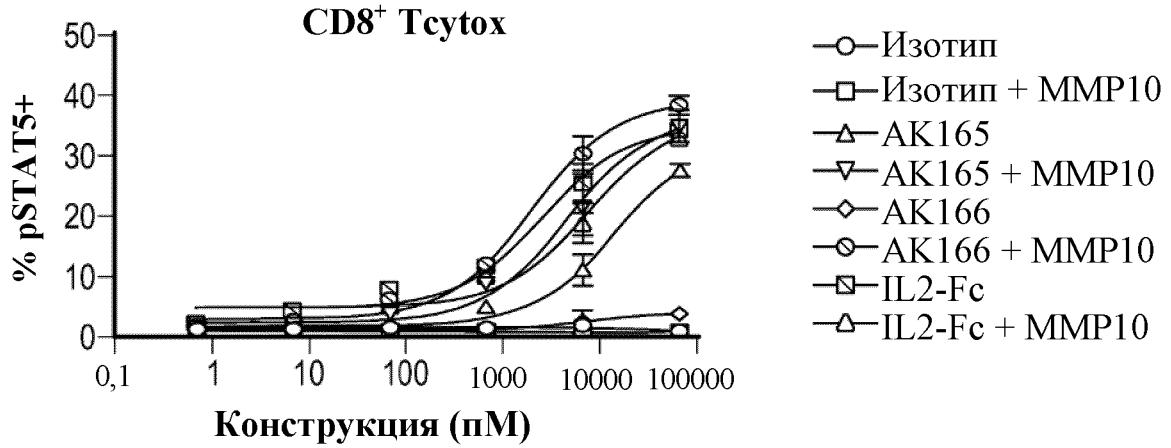
ФИГ. 11D



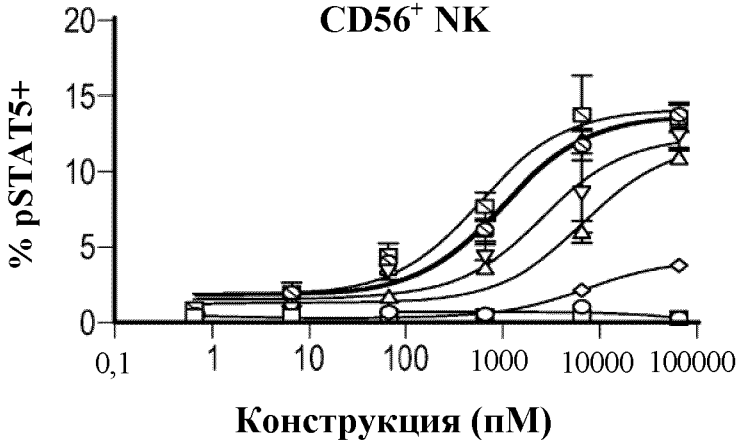
ФИГ. 12А



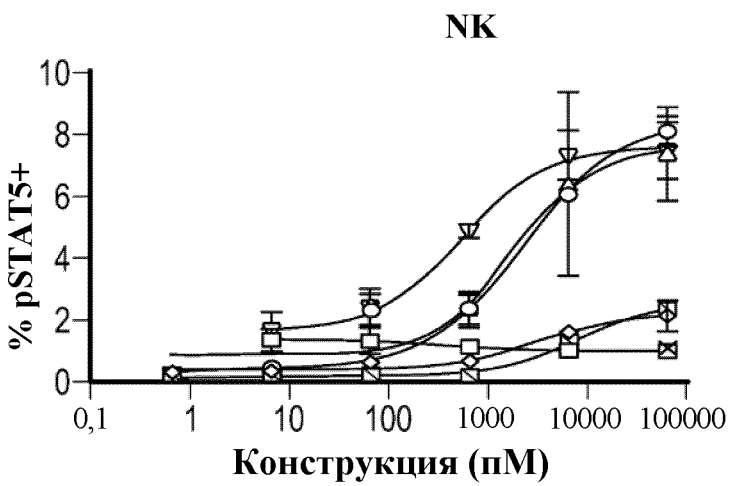
ФИГ. 12В



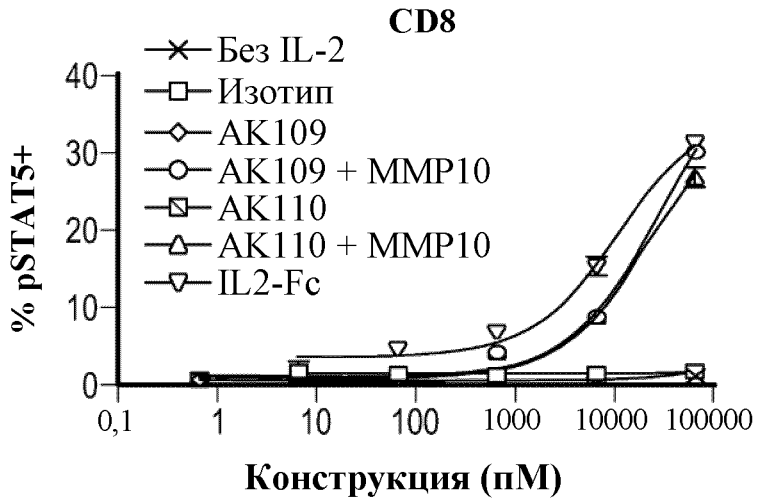
ФИГ. 12C



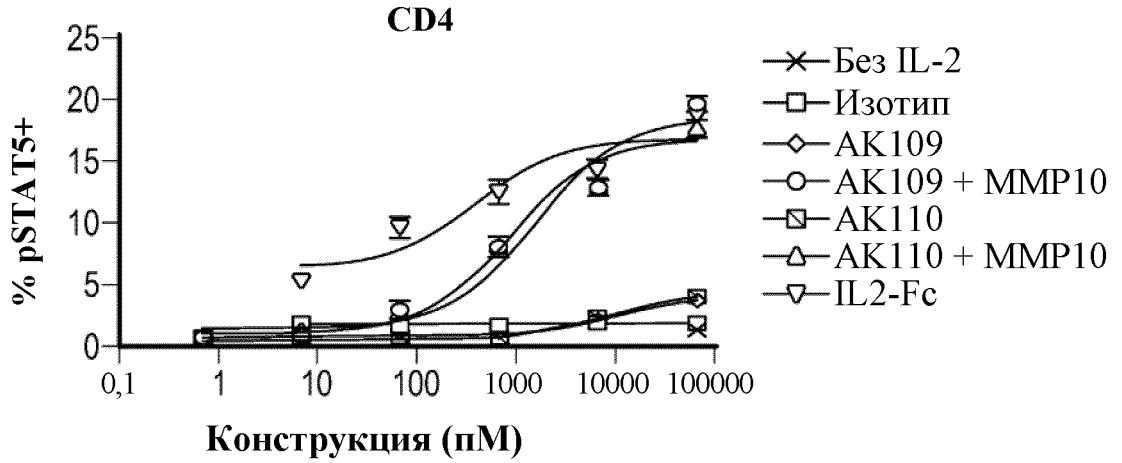
ФИГ. 12D



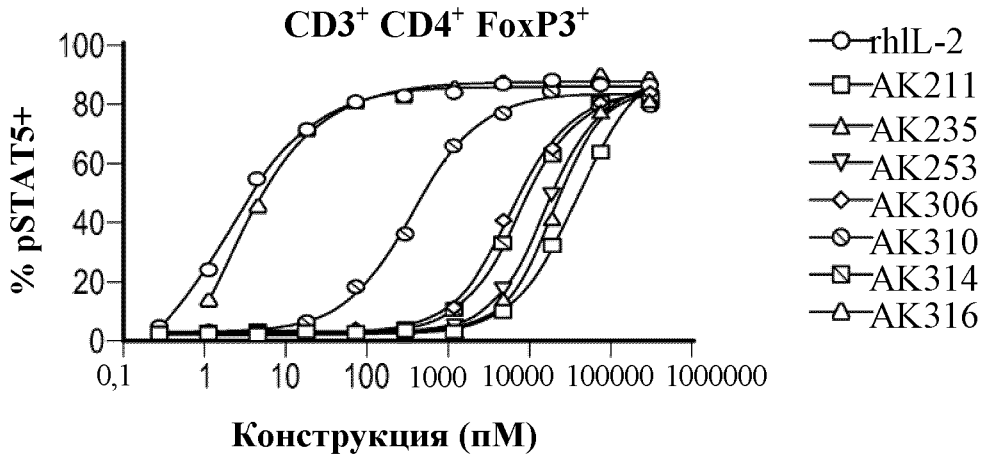
ФИГ. 13А



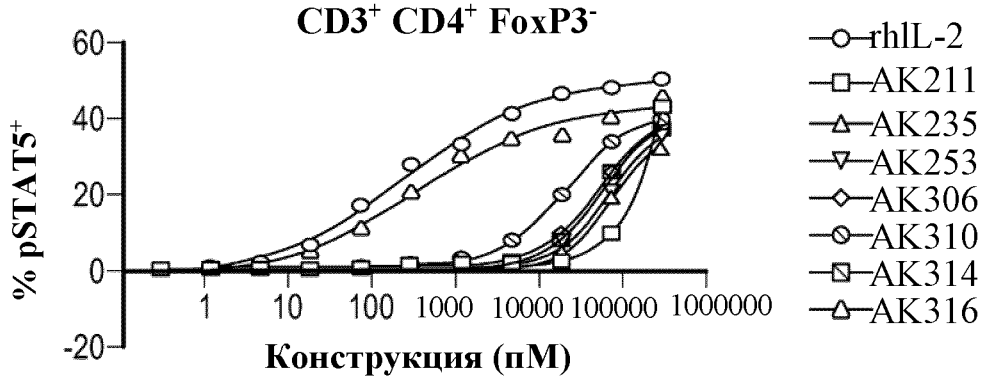
ФИГ. 13В



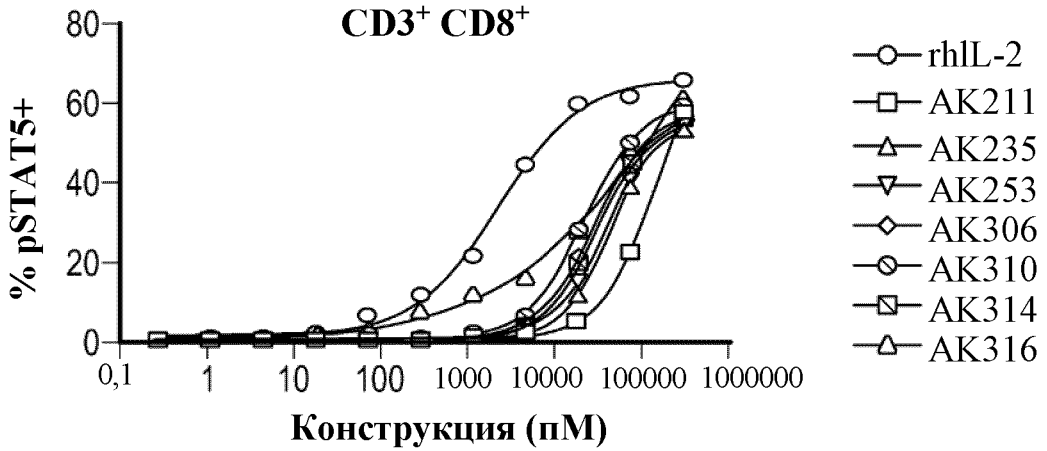
ФИГ. 13С



ФИГ. 14А



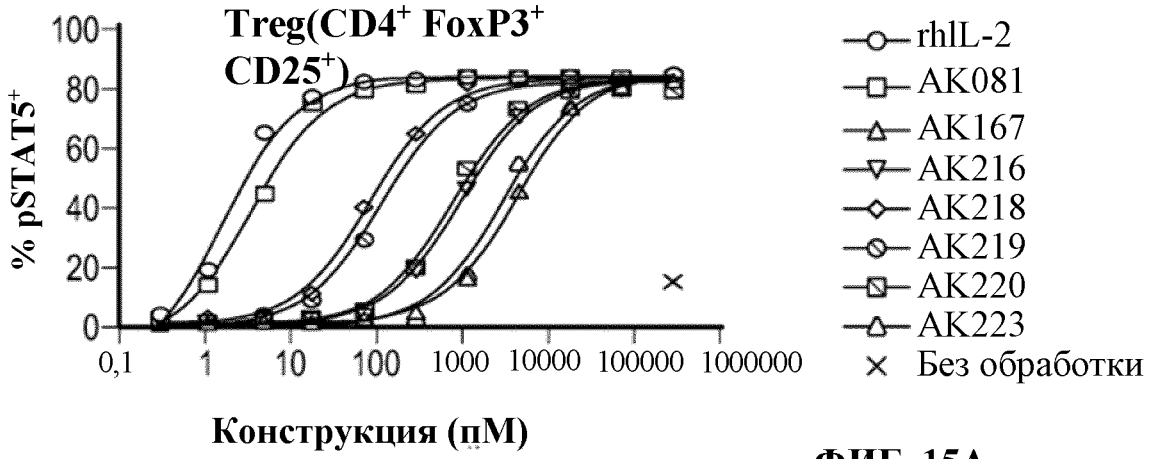
ФИГ. 14В



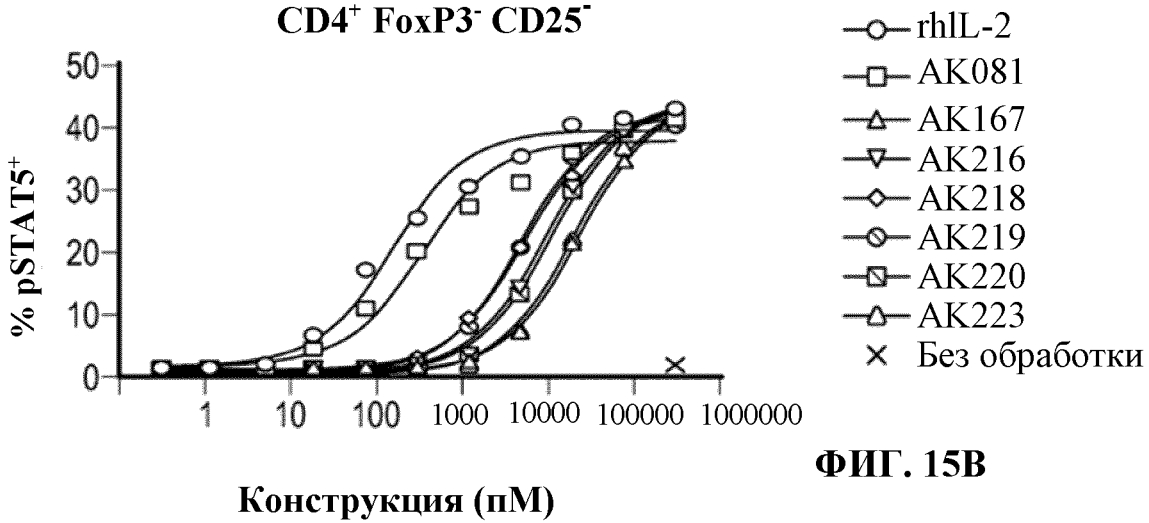
ФИГ. 14C

	CD3+CD4+FoxP3+	**CD3+CD4+FoxP3-**	**CD3+CD8+**
Конструкция	EC_{50}(пМ)	EC_{50}(пМ)	EC_{50}(пМ)
rhlL-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**

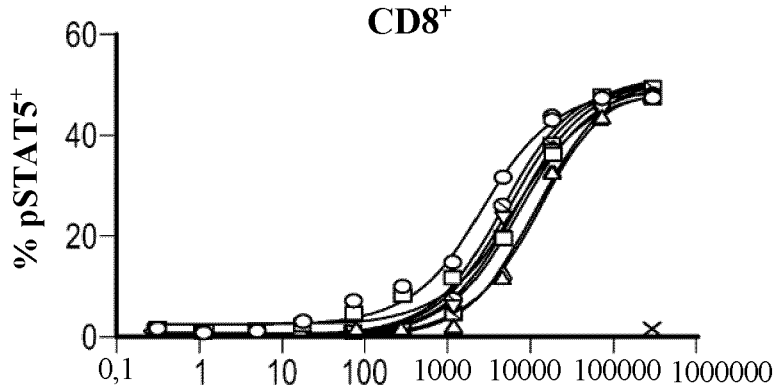
ФИГ. 14D



ФИГ. 15A



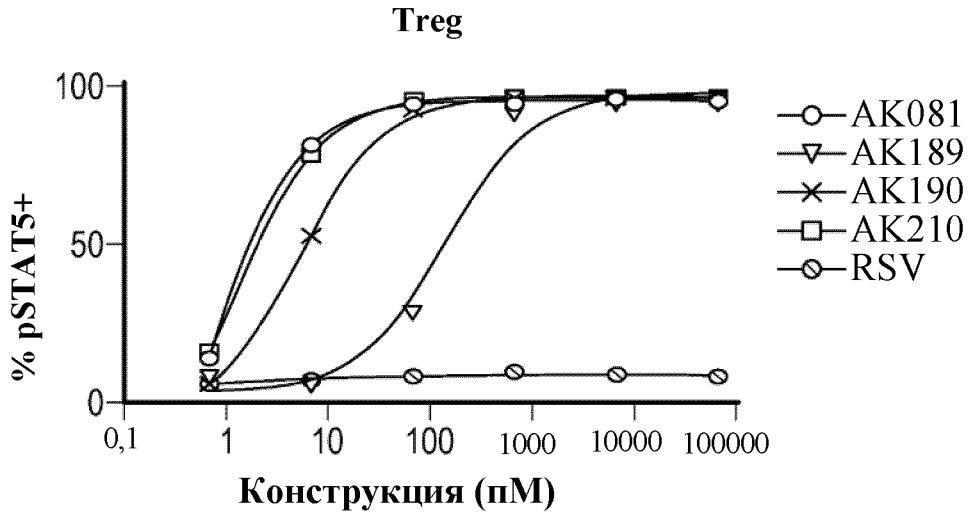
ФИГ. 15B



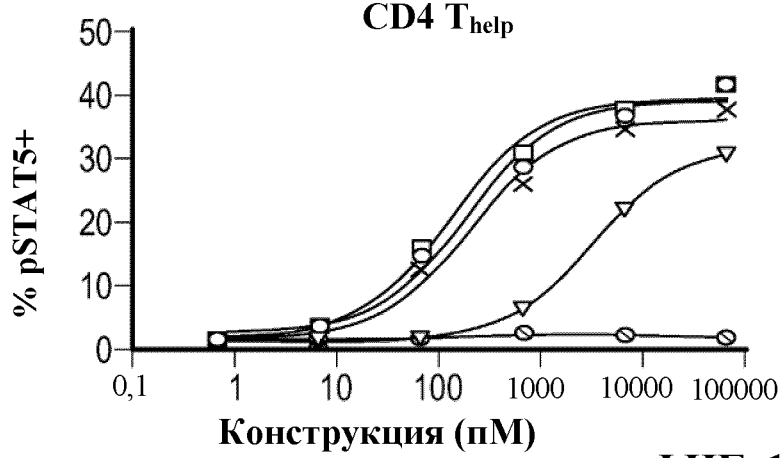
ФИГ. 15C

Конструкция	FoxP3$^+$T$_{reg}$	CD4$^+$T$_{help}$	CD8$^+$T$_{cyto}$
	EC$_{50}$(пМ)	EC$_{50}$(пМ)	EC$_{50}$(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

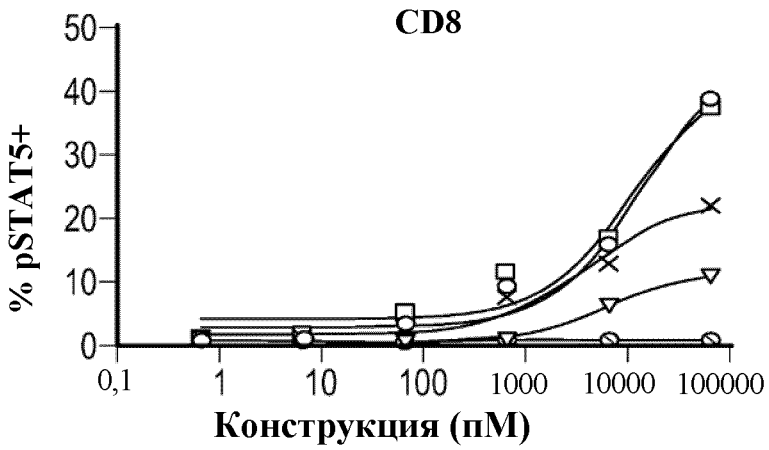
ФИГ. 15D



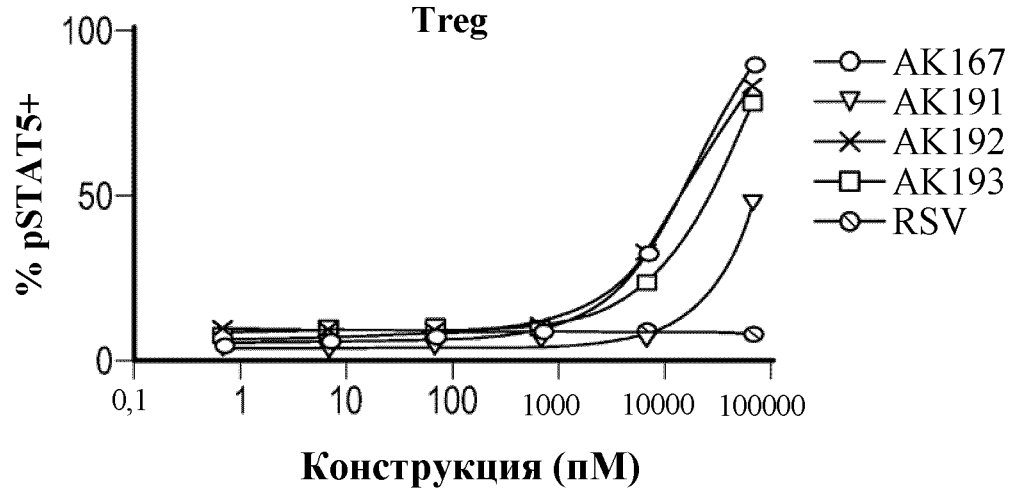
ФИГ. 16A



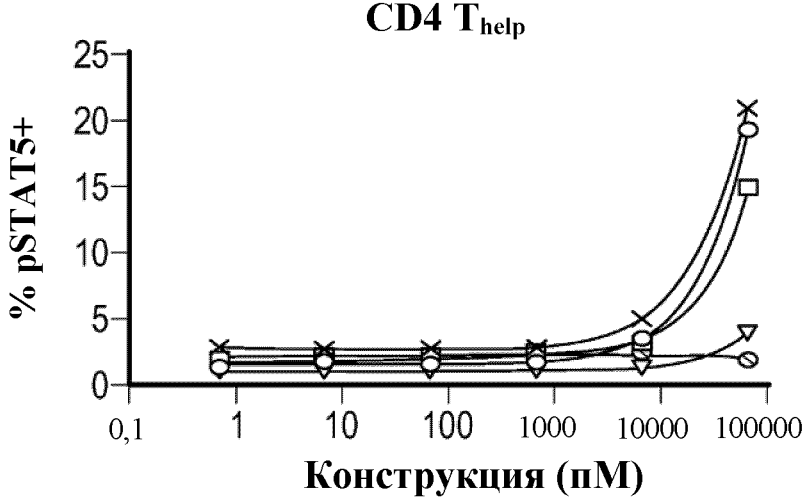
ФИГ. 16B



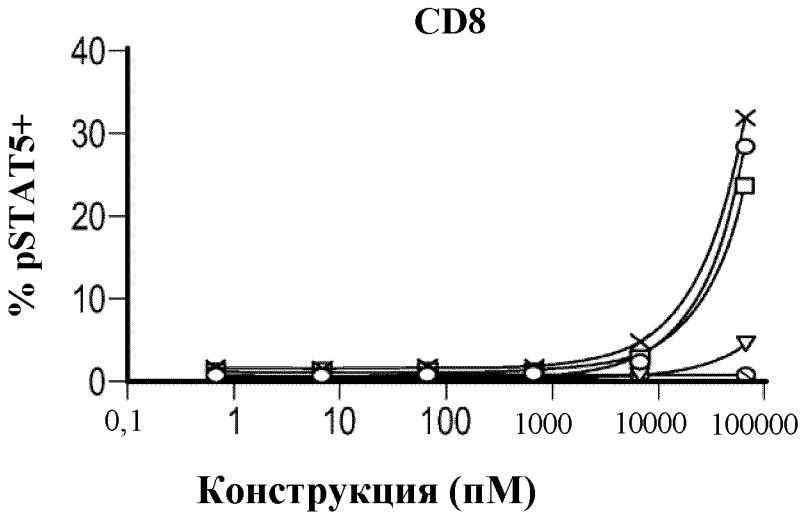
ФИГ. 16C



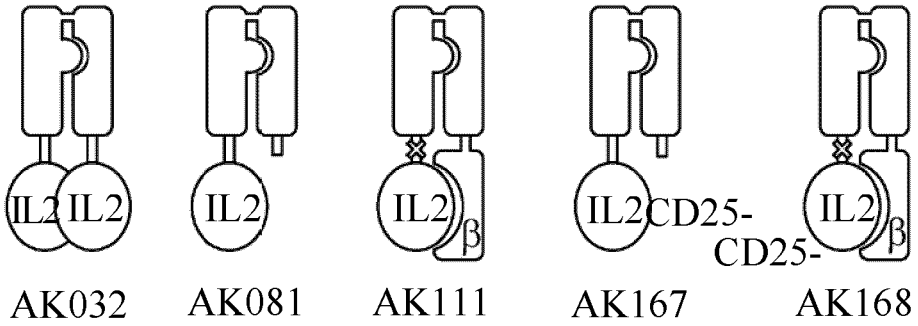
ФИГ. 17A



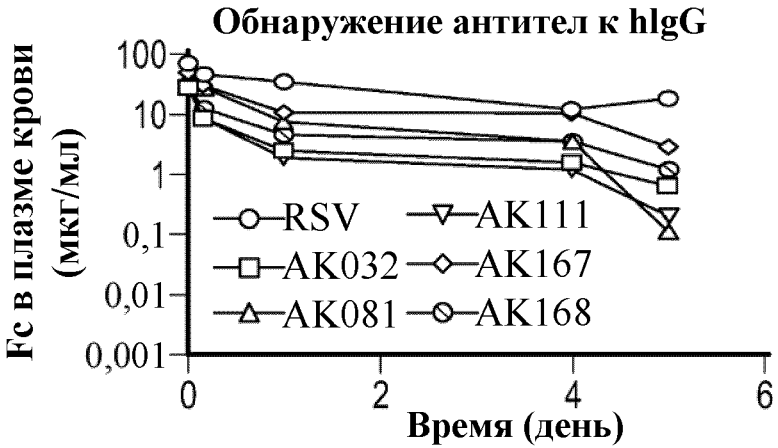
ФИГ. 17B



ФИГ. 17C



ФИГ. 18A



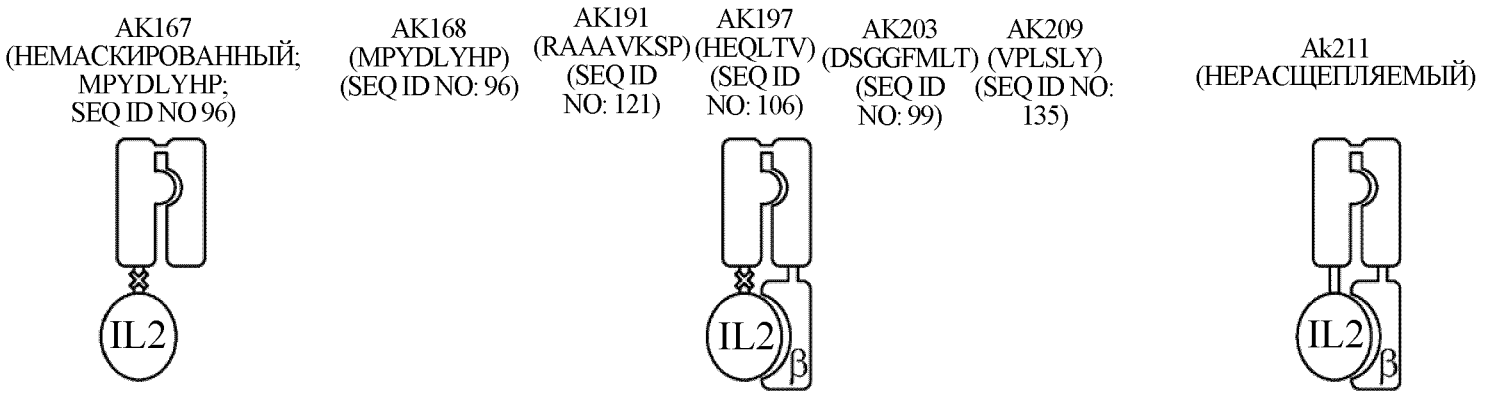
ФИГ. 18B



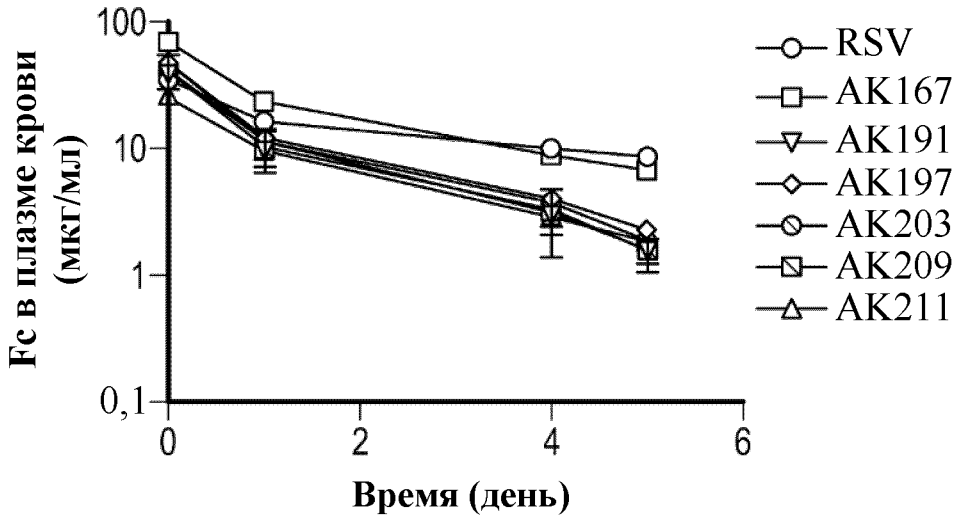
ФИГ. 18C



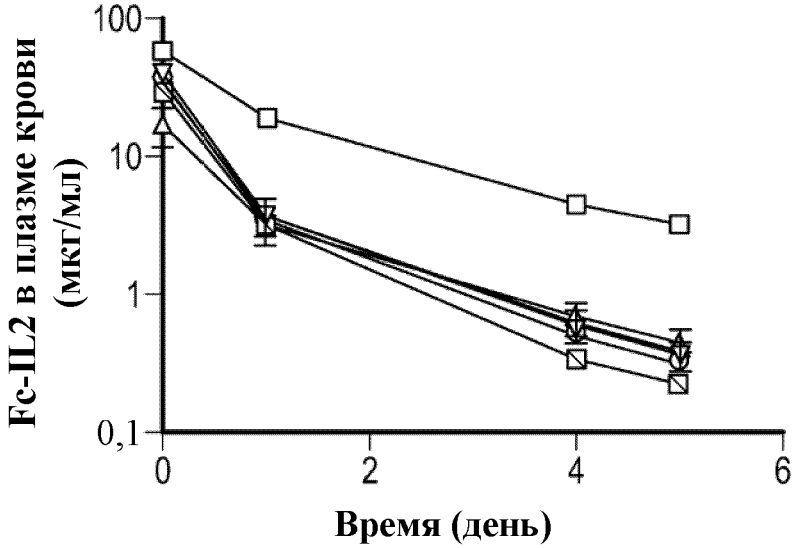
ФИГ. 18D



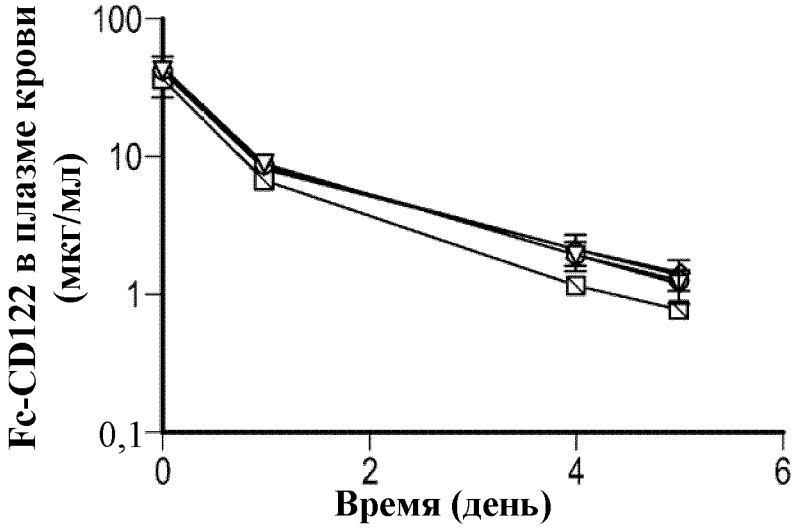
ФИГ. 19A



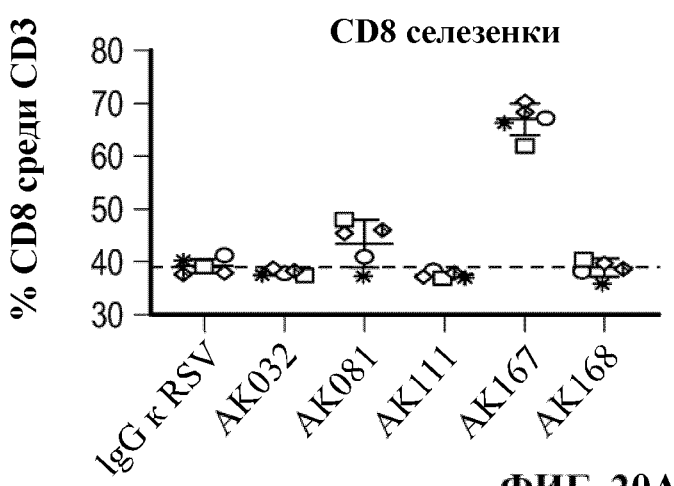
ФИГ. 19B



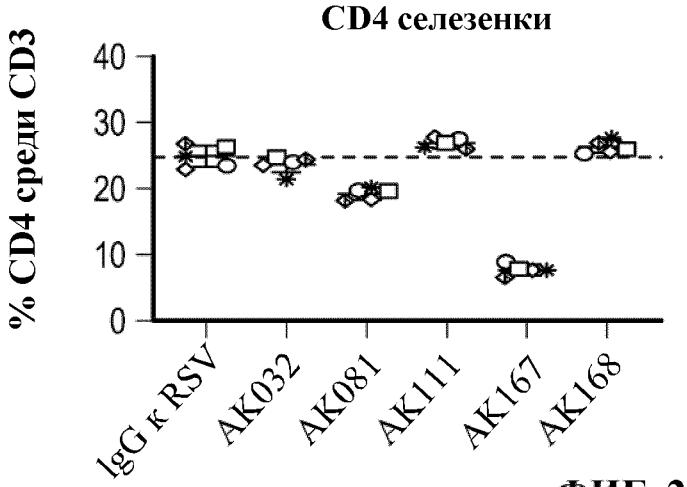
ФИГ. 19C



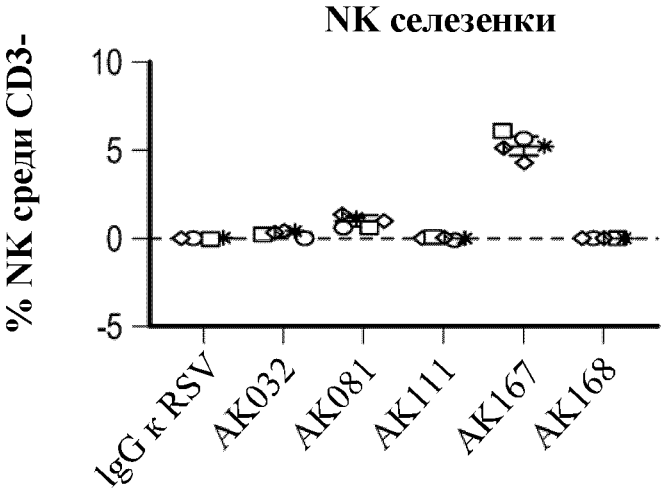
ФИГ. 19D



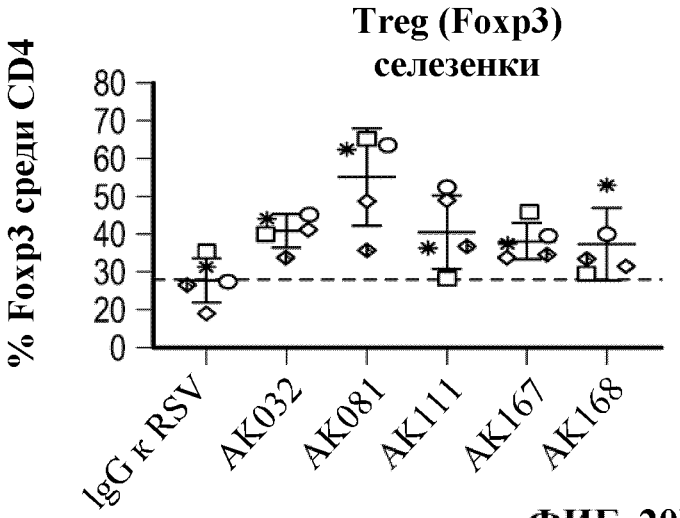
ФИГ. 20A



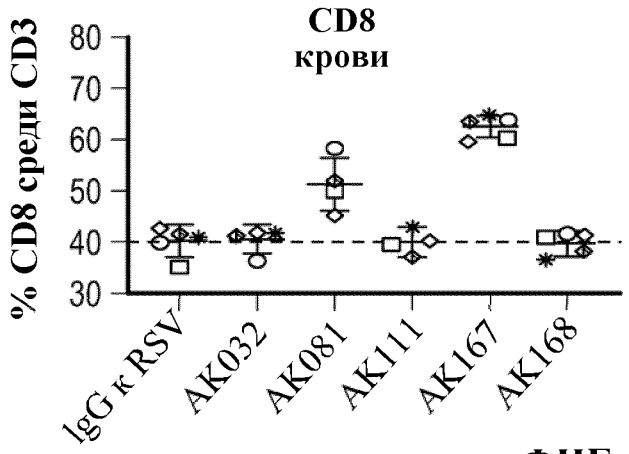
ФИГ. 20B



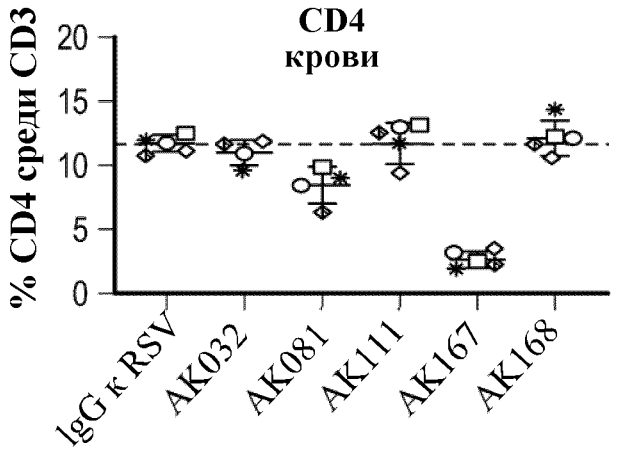
ФИГ. 20C



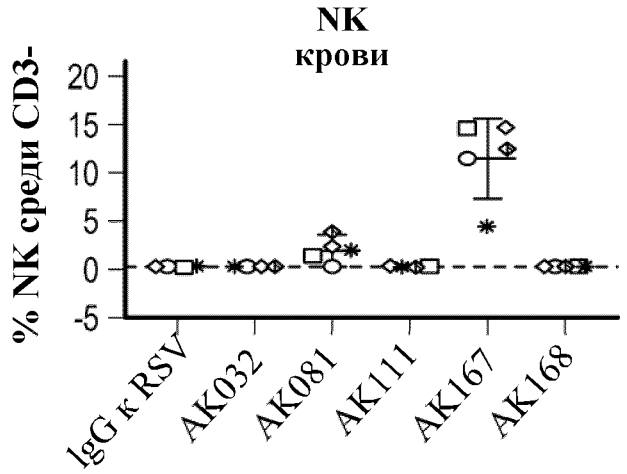
ФИГ. 20D



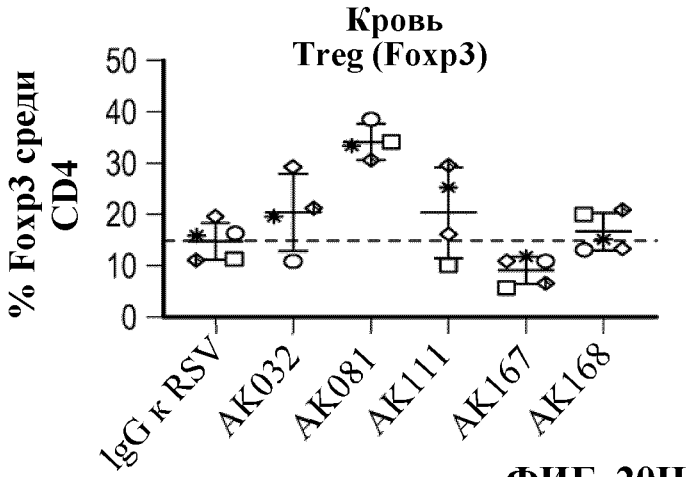
ФИГ. 20E



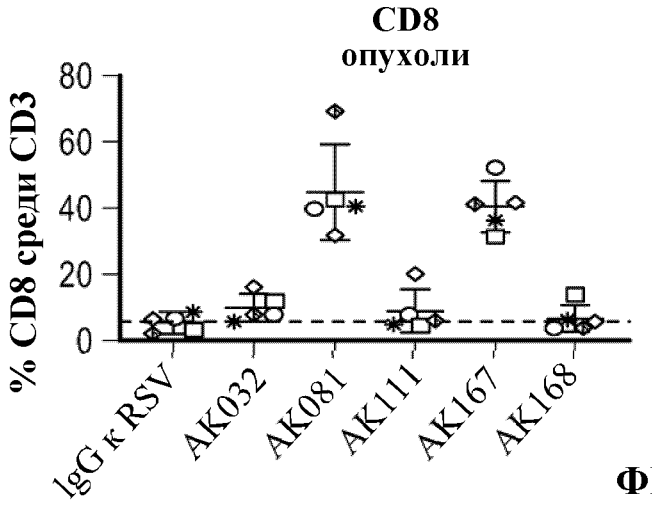
ФИГ. 20F



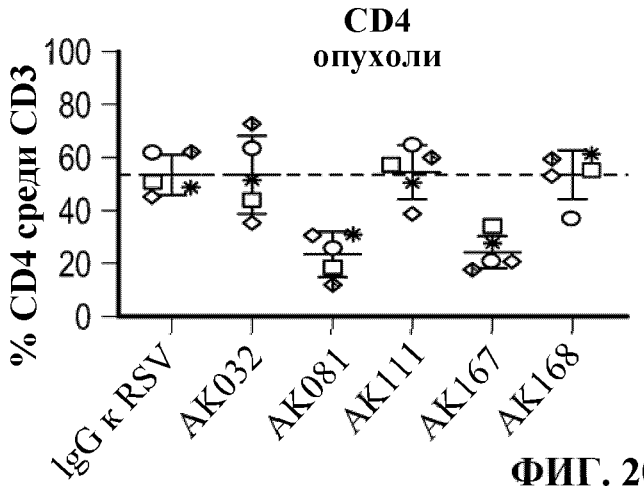
ФИГ. 20G



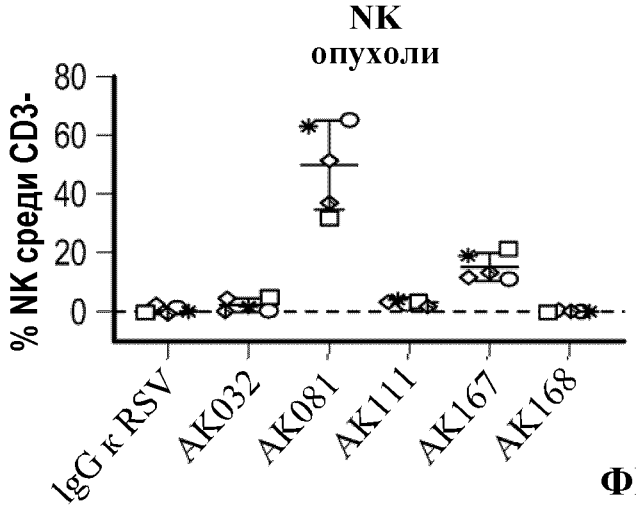
ФИГ. 20H



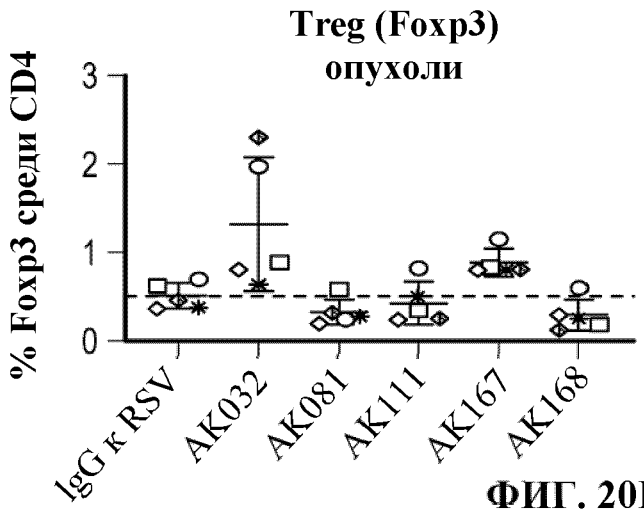
ФИГ. 20I



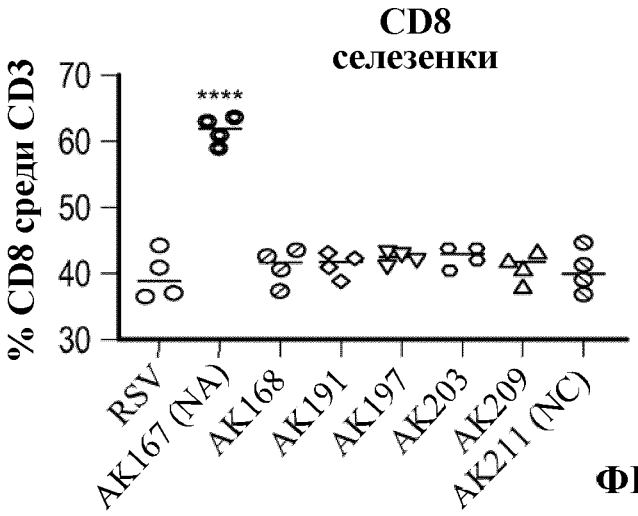
ФИГ. 20J



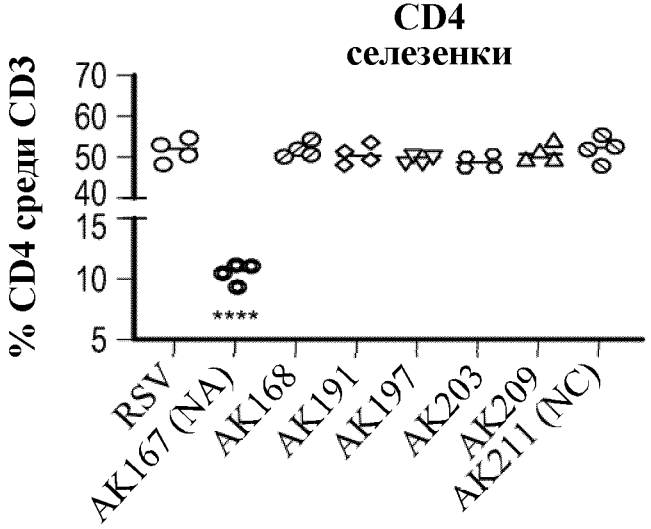
ФИГ. 20K



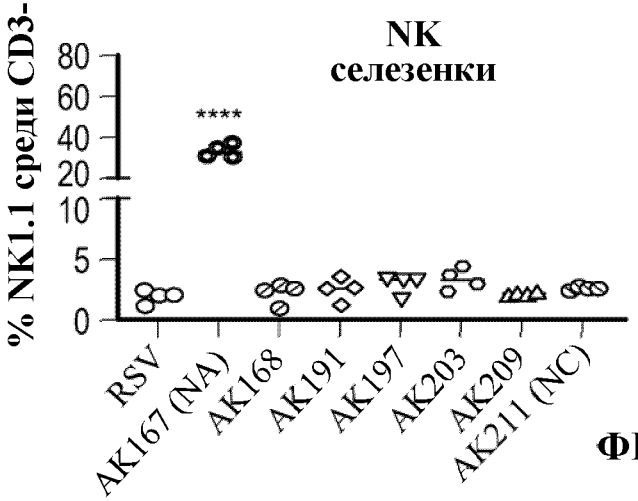
ФИГ. 20L



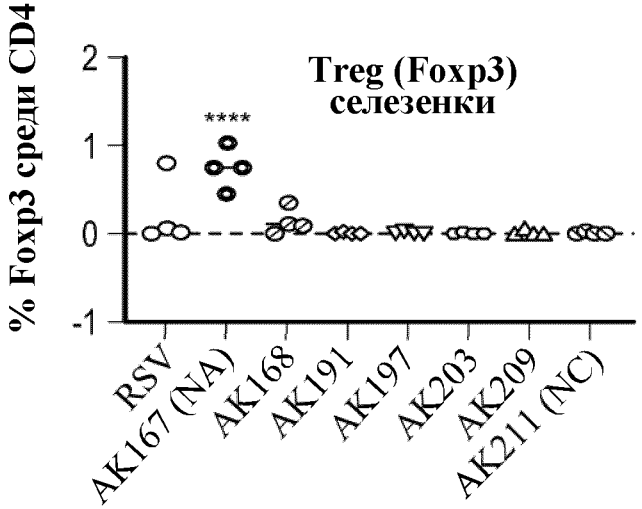
ФИГ. 21A



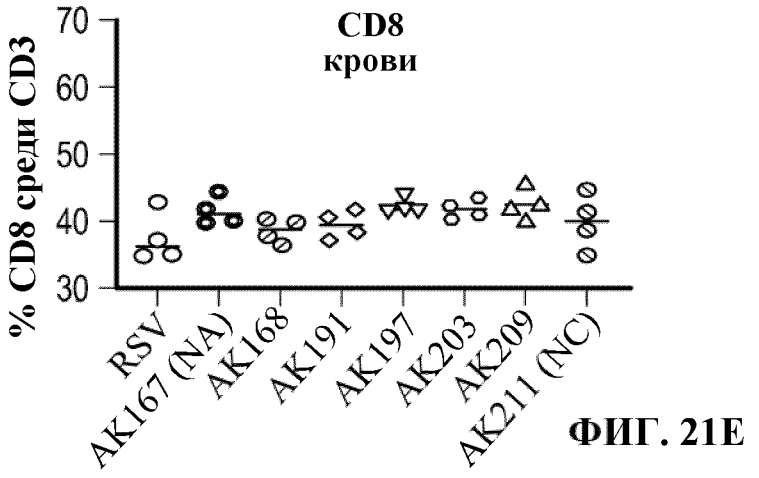
ФИГ. 21B



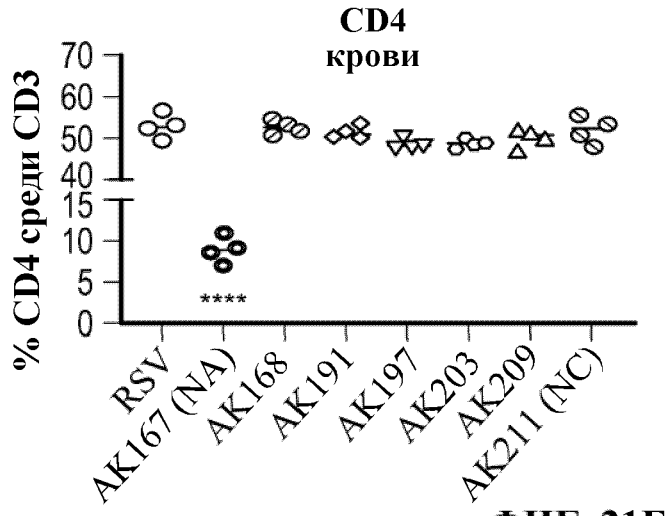
ФИГ. 21C



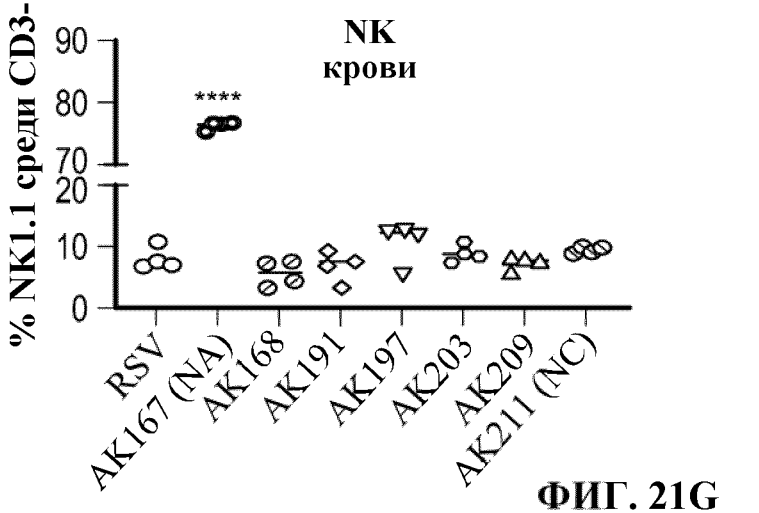
ФИГ. 21D



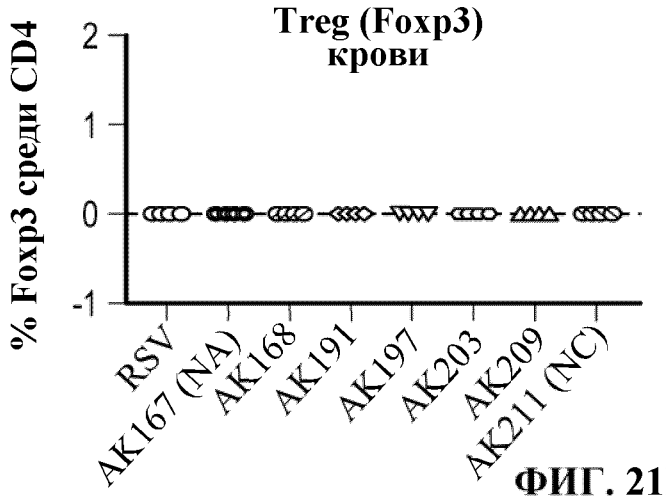
ФИГ. 21E



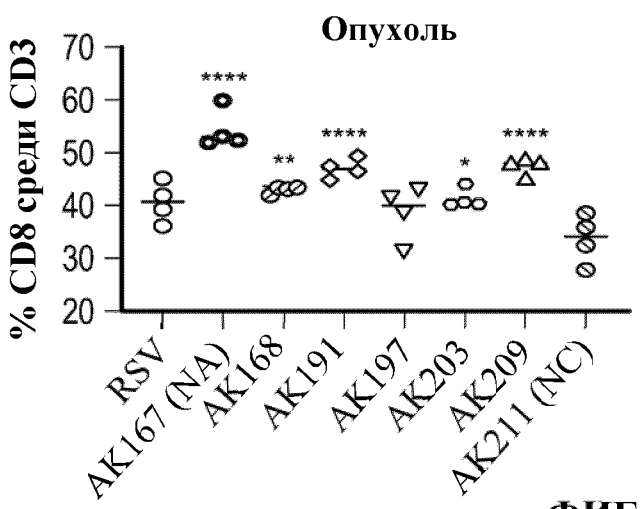
ФИГ. 21F



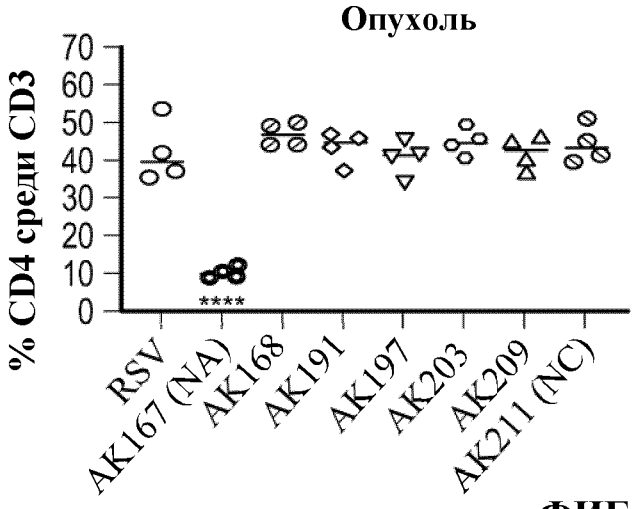
ФИГ. 21G



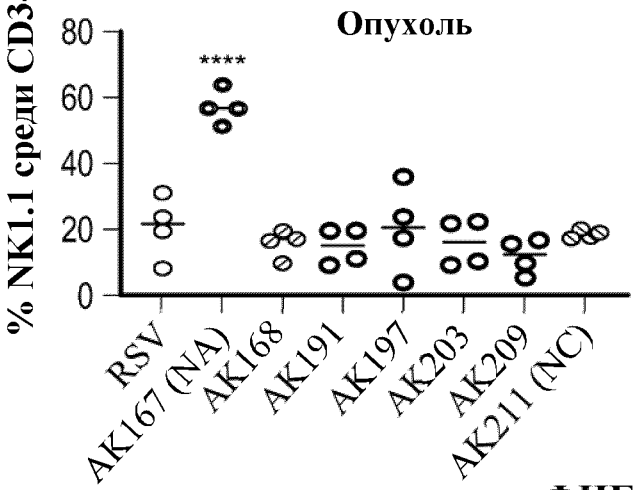
ФИГ. 21H



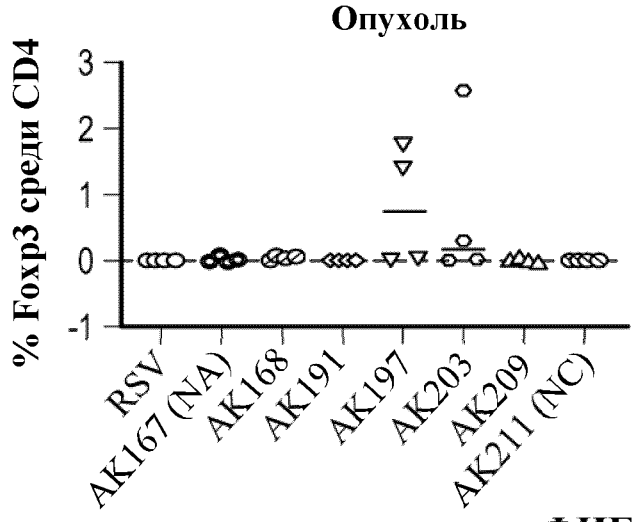
ФИГ. 21I



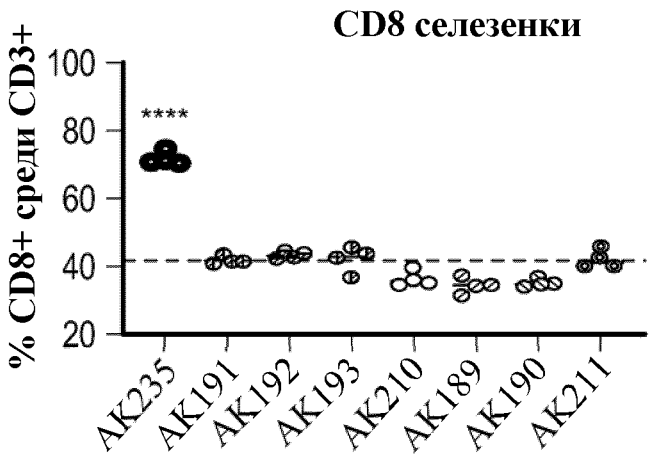
ФИГ. 21J



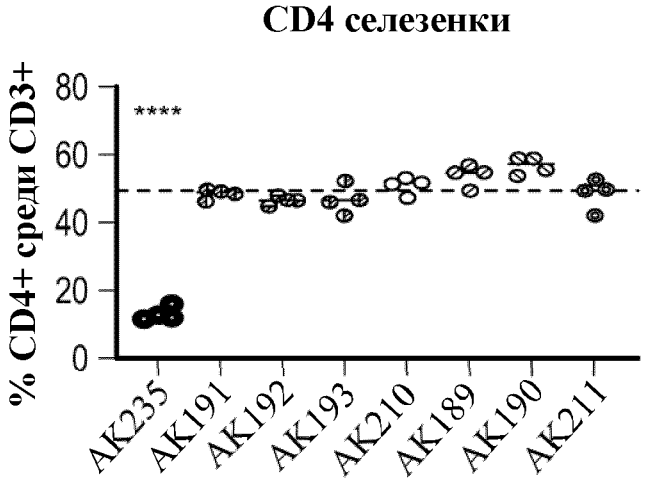
ФИГ. 21K



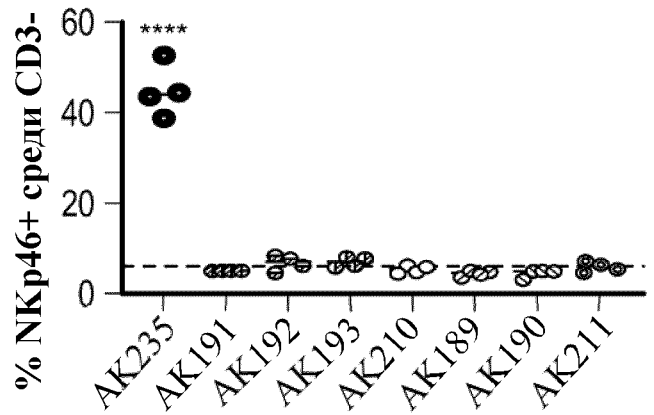
ФИГ. 21L



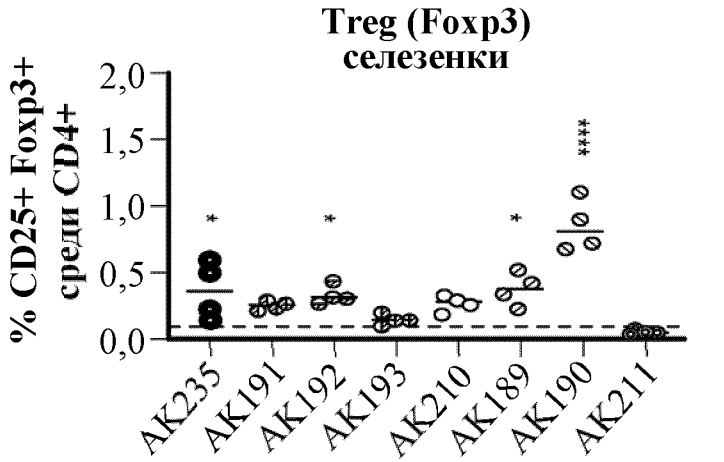
ФИГ. 22A



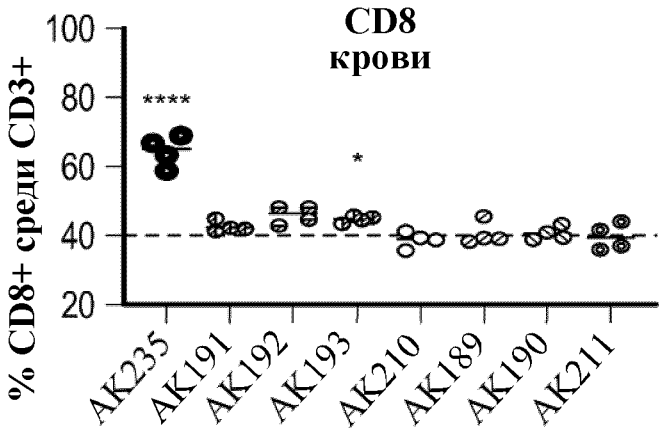
ФИГ. 22B



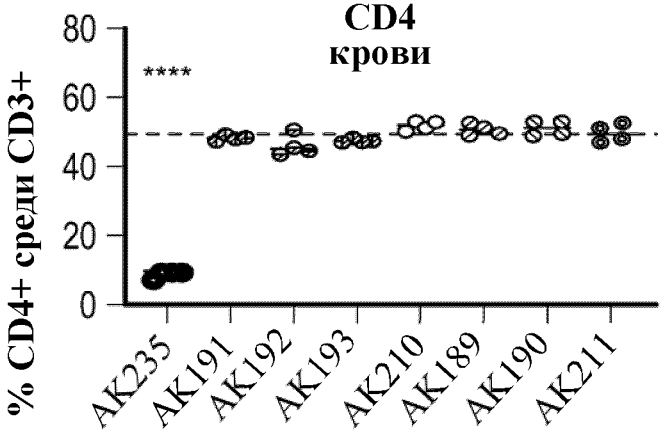
ФИГ. 22C



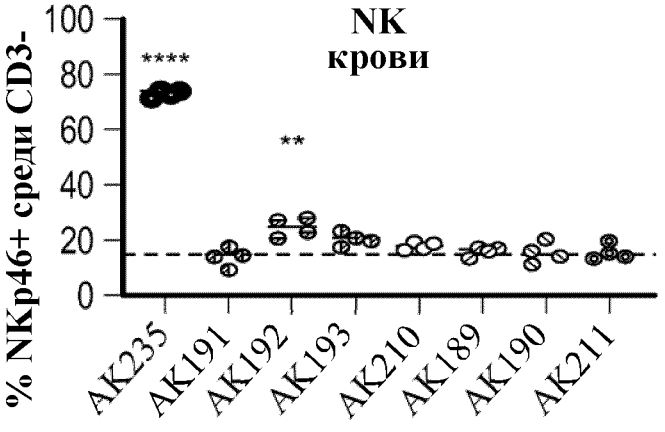
ФИГ. 22D



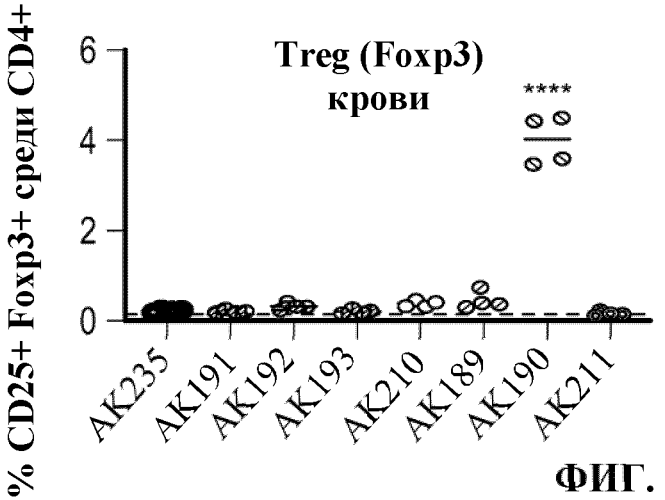
ФИГ. 22E



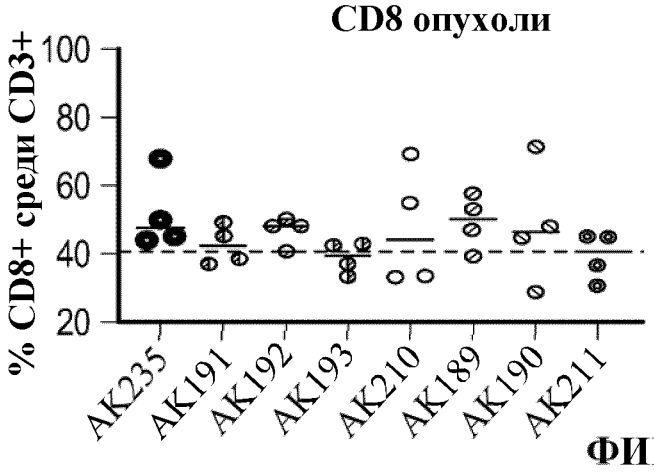
ФИГ. 22F



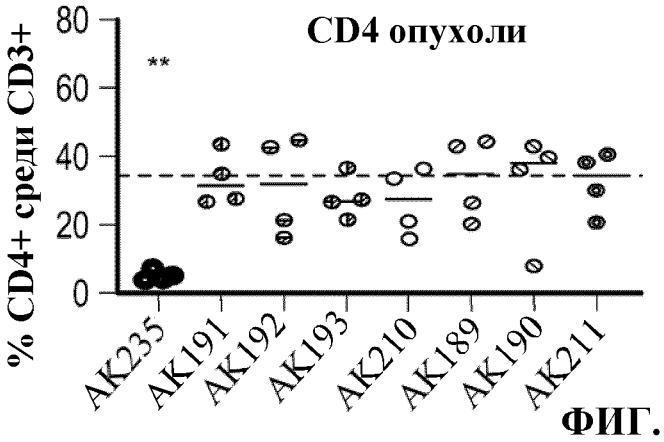
ФИГ. 22G



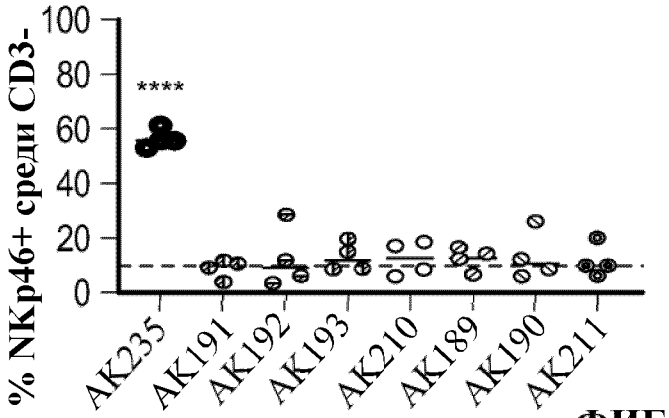
ФИГ. 22H



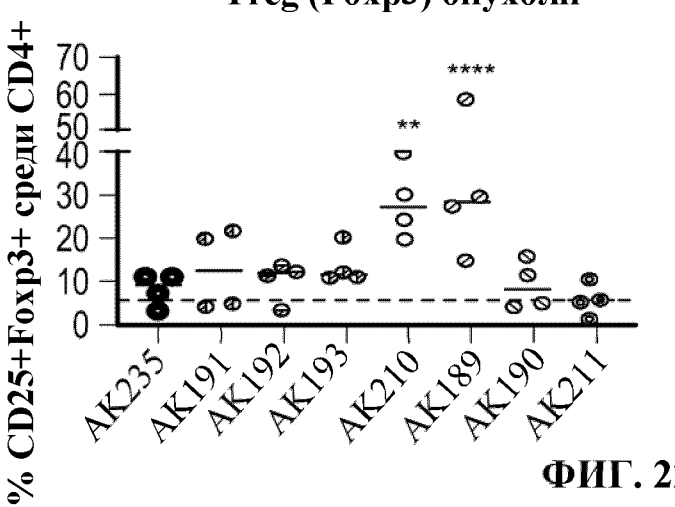
ФИГ. 22I



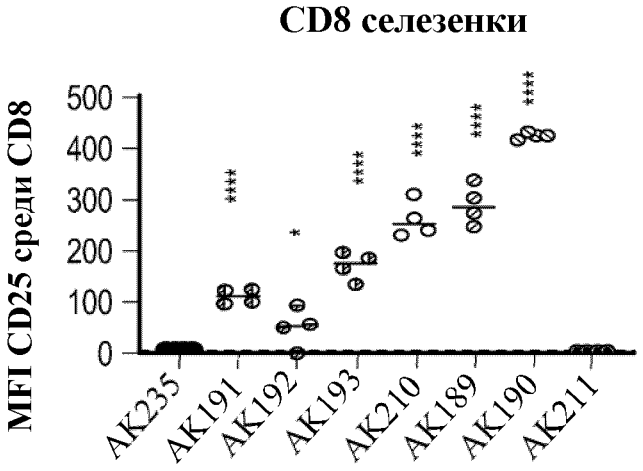
ФИГ. 22J



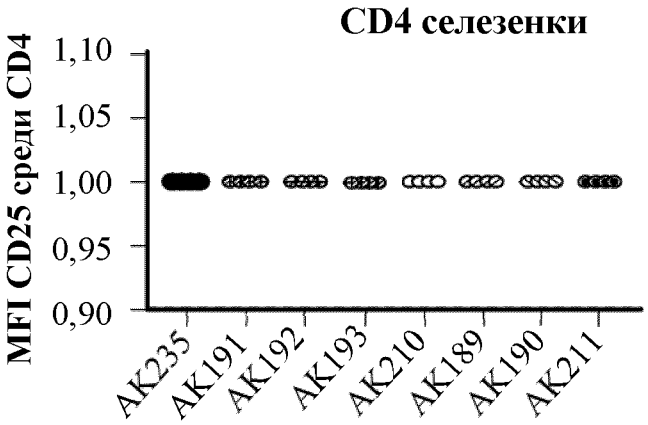
ФИГ. 22K



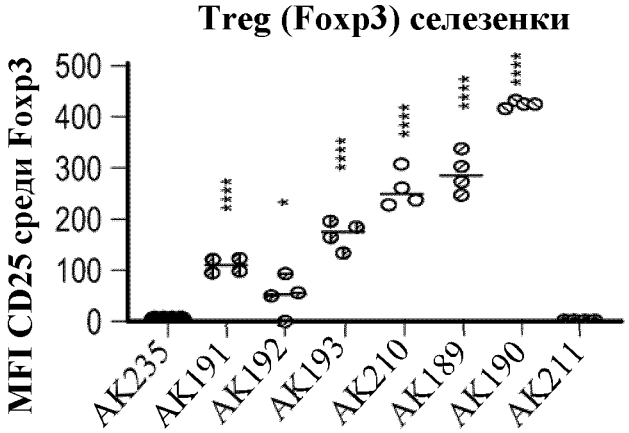
ФИГ. 22L



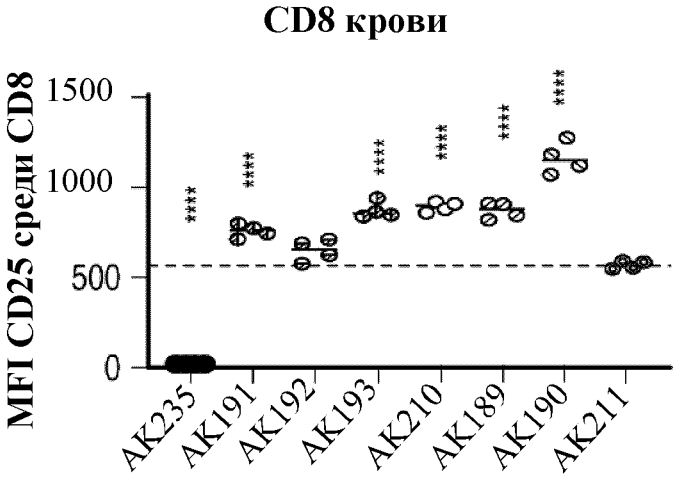
ФИГ. 23A



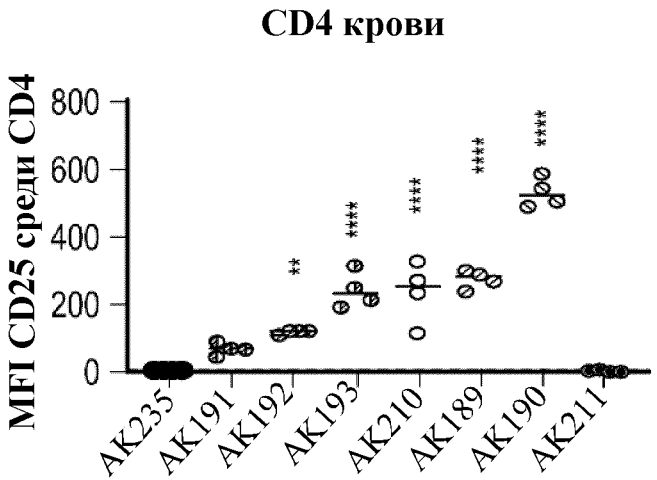
ФИГ. 23B



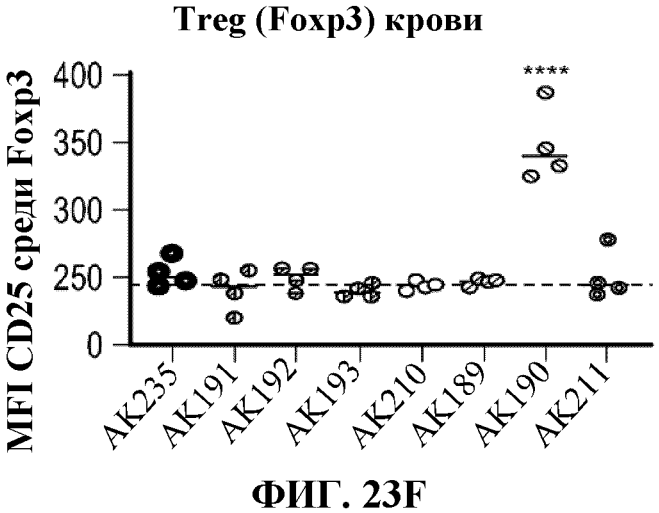
ФИГ. 23C



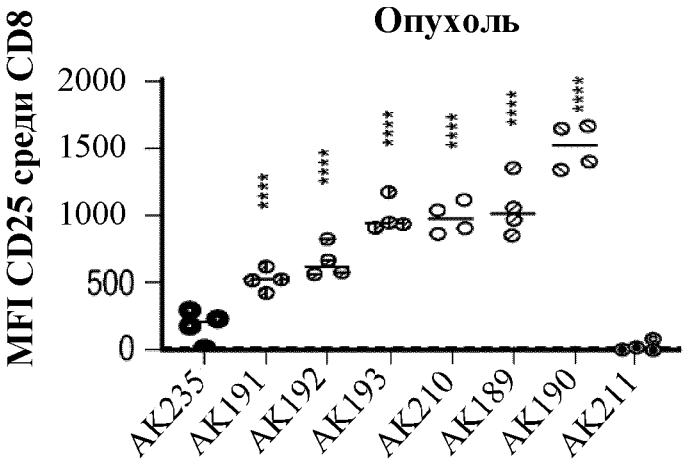
ФИГ. 23D



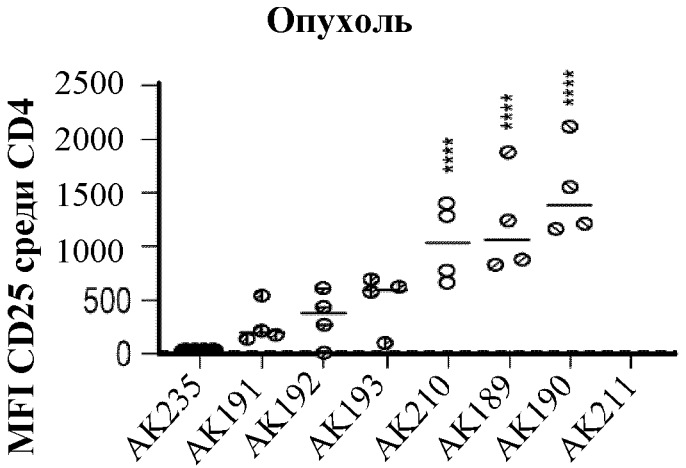
ФИГ. 23E



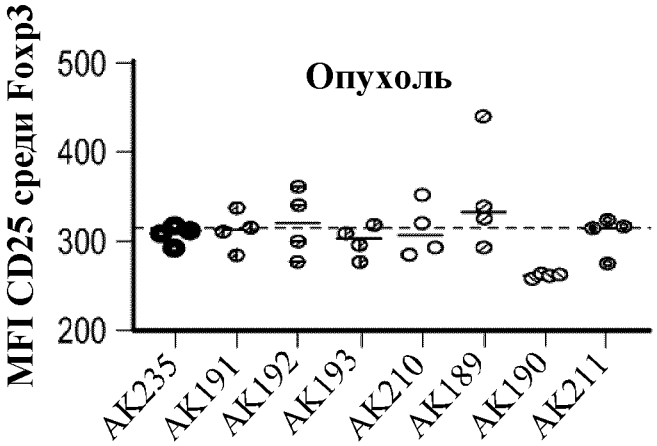
ФИГ. 23F



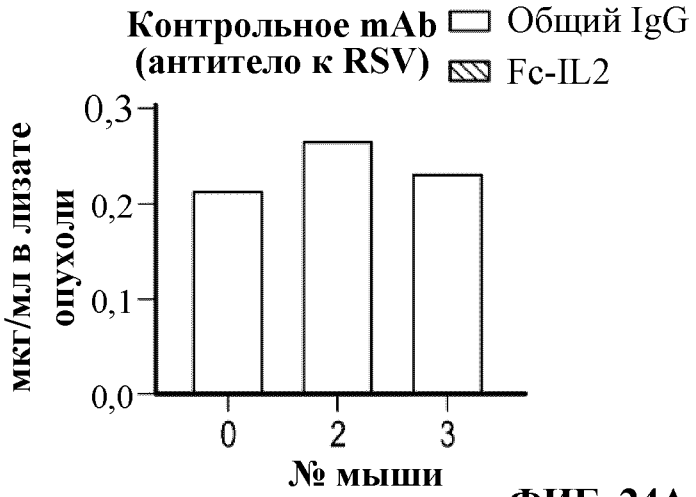
ФИГ. 23G



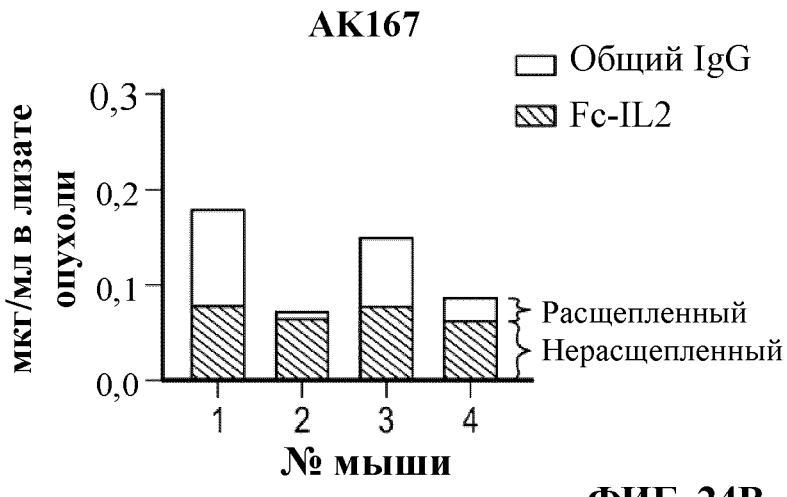
ФИГ. 23H



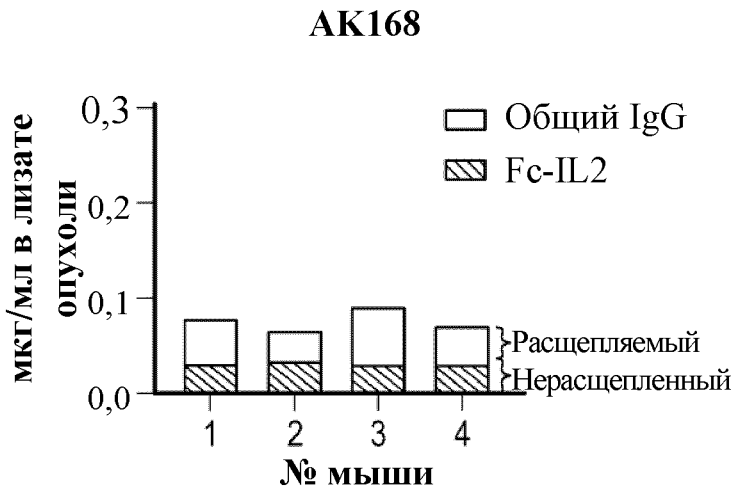
ФИГ. 23I



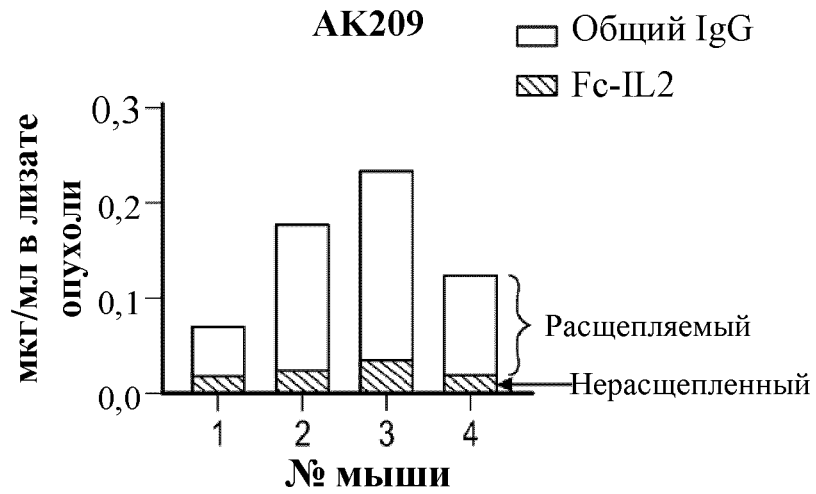
ФИГ. 24A



ФИГ. 24B

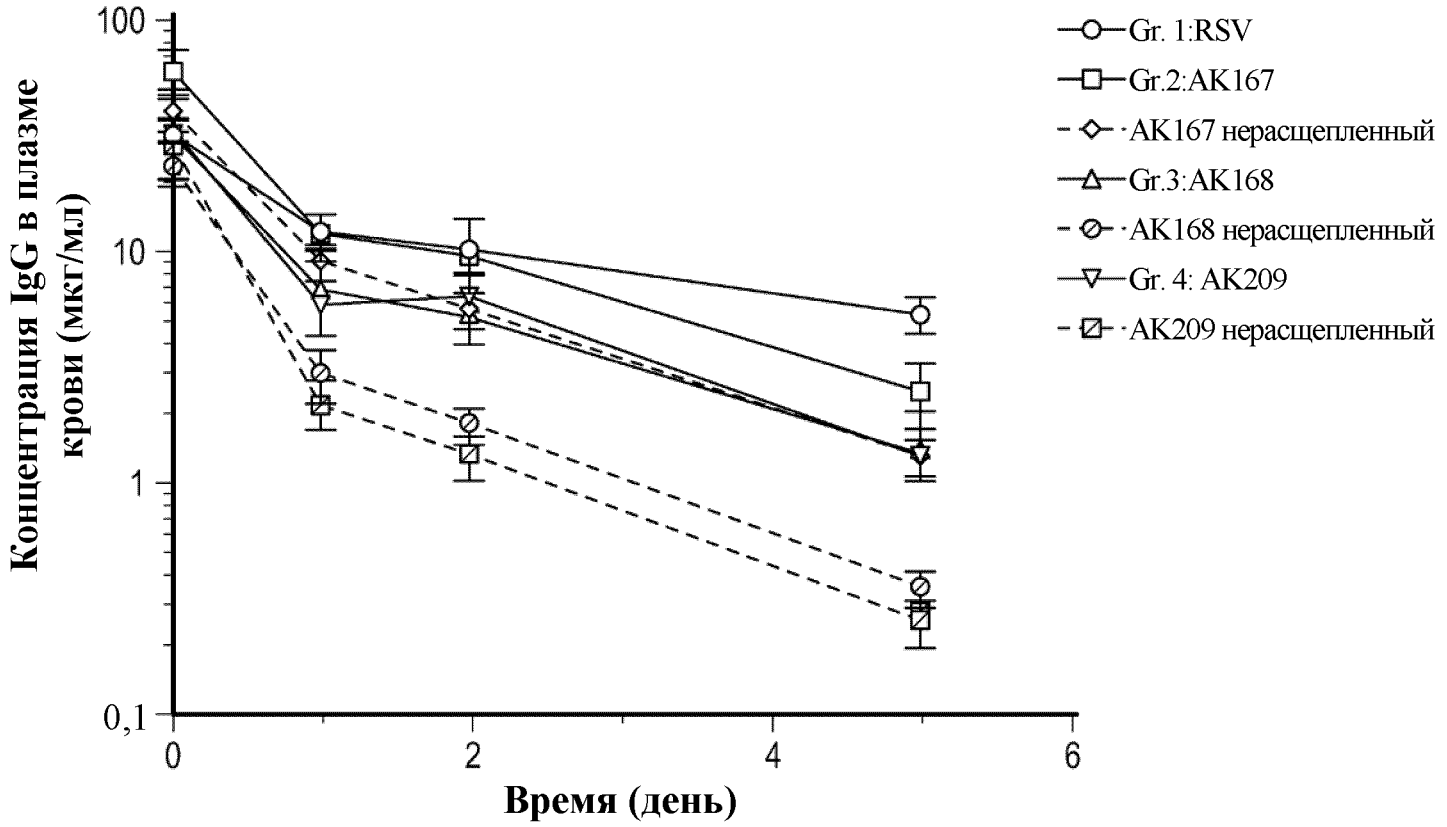


ФИГ. 24C

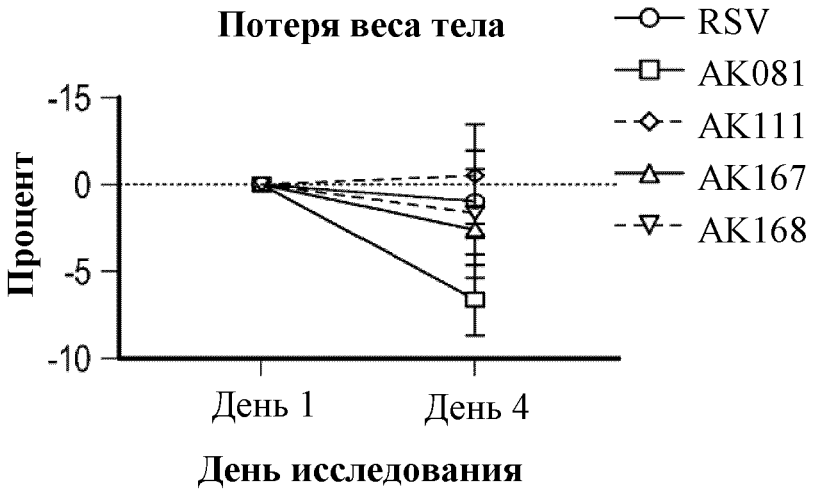


ФИГ. 24D

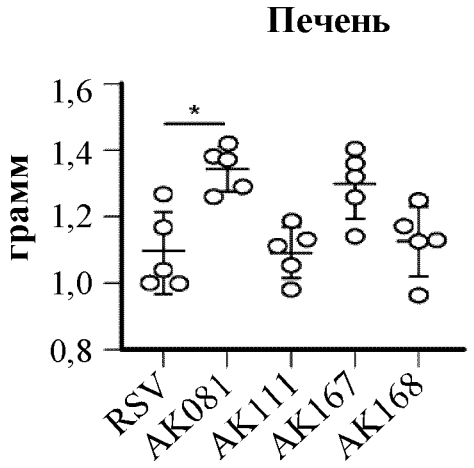
PK в плазме крови общего IgG:



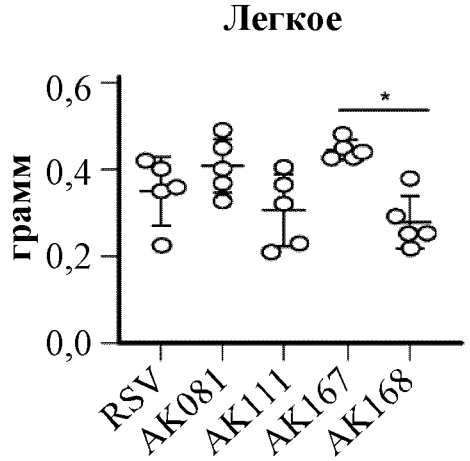
ФИГ. 24E



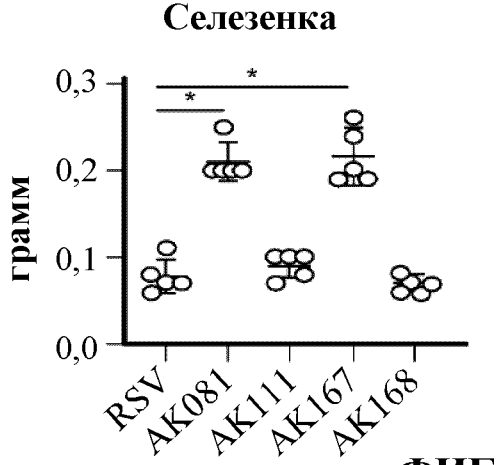
ФИГ. 25A



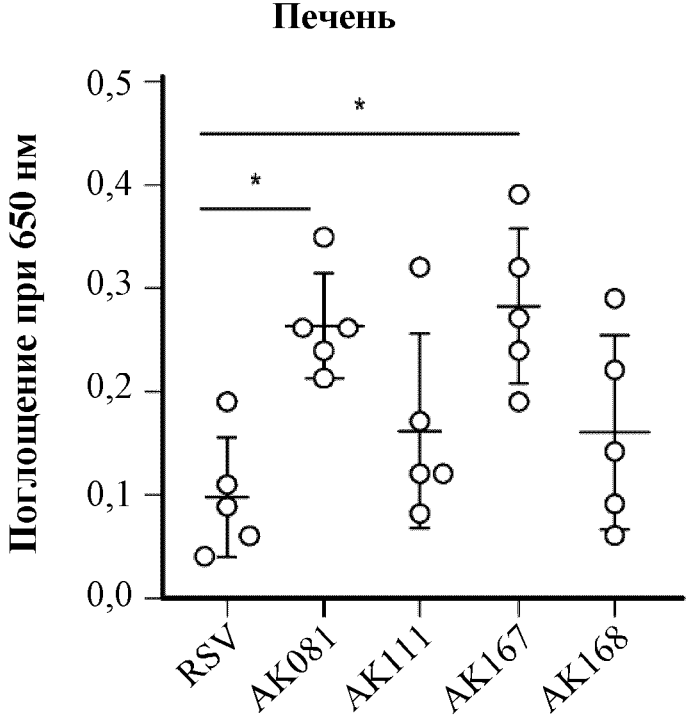
ФИГ. 25B



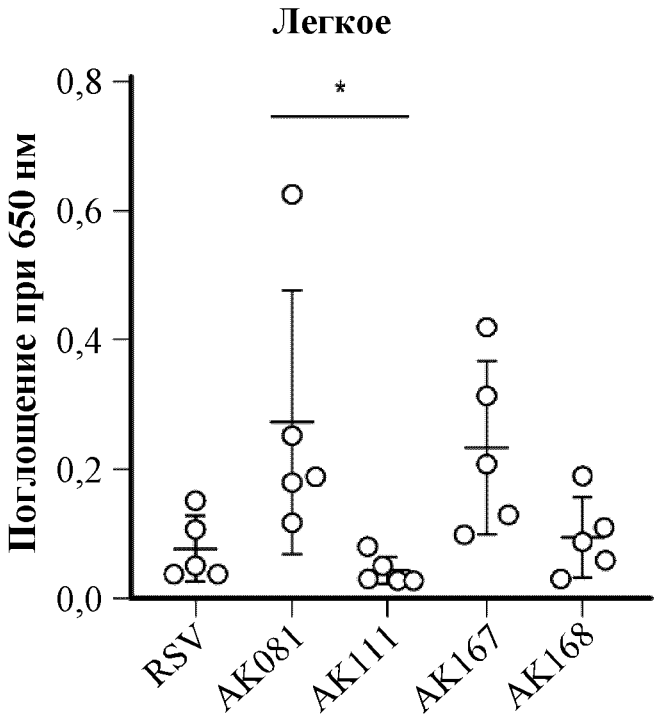
ФИГ. 25C



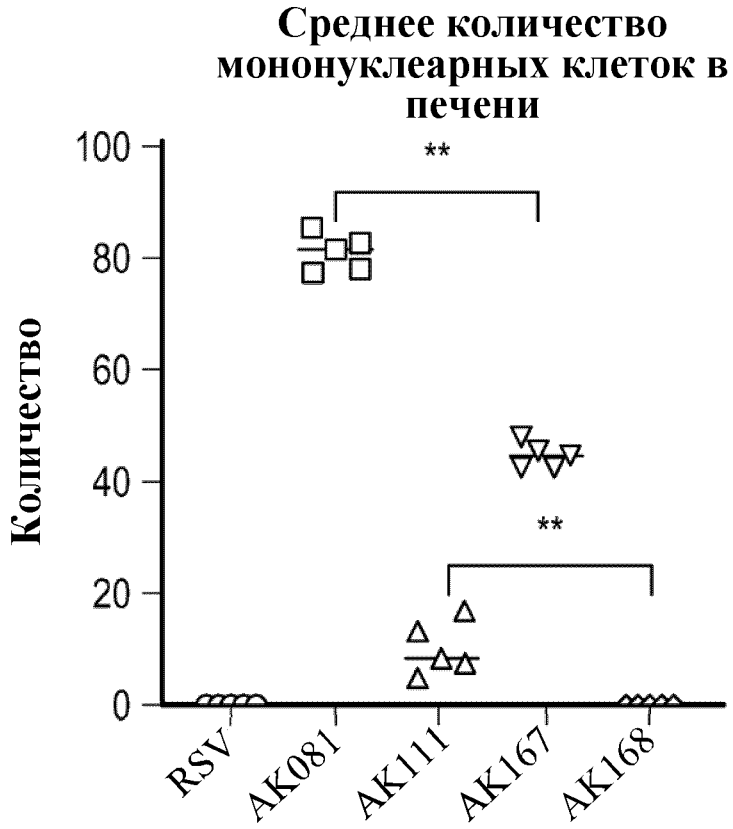
ФИГ. 25D



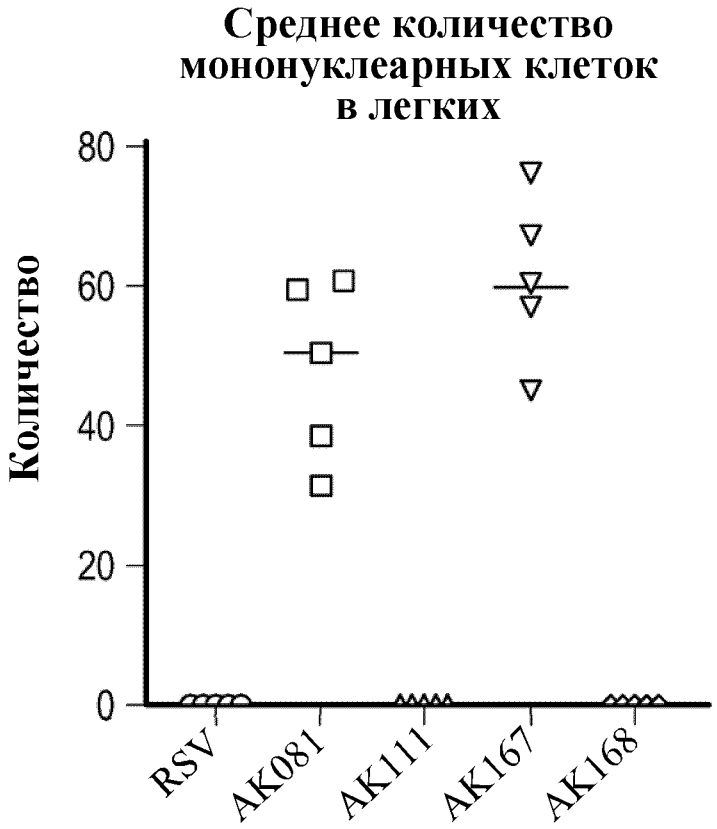
ФИГ. 26A



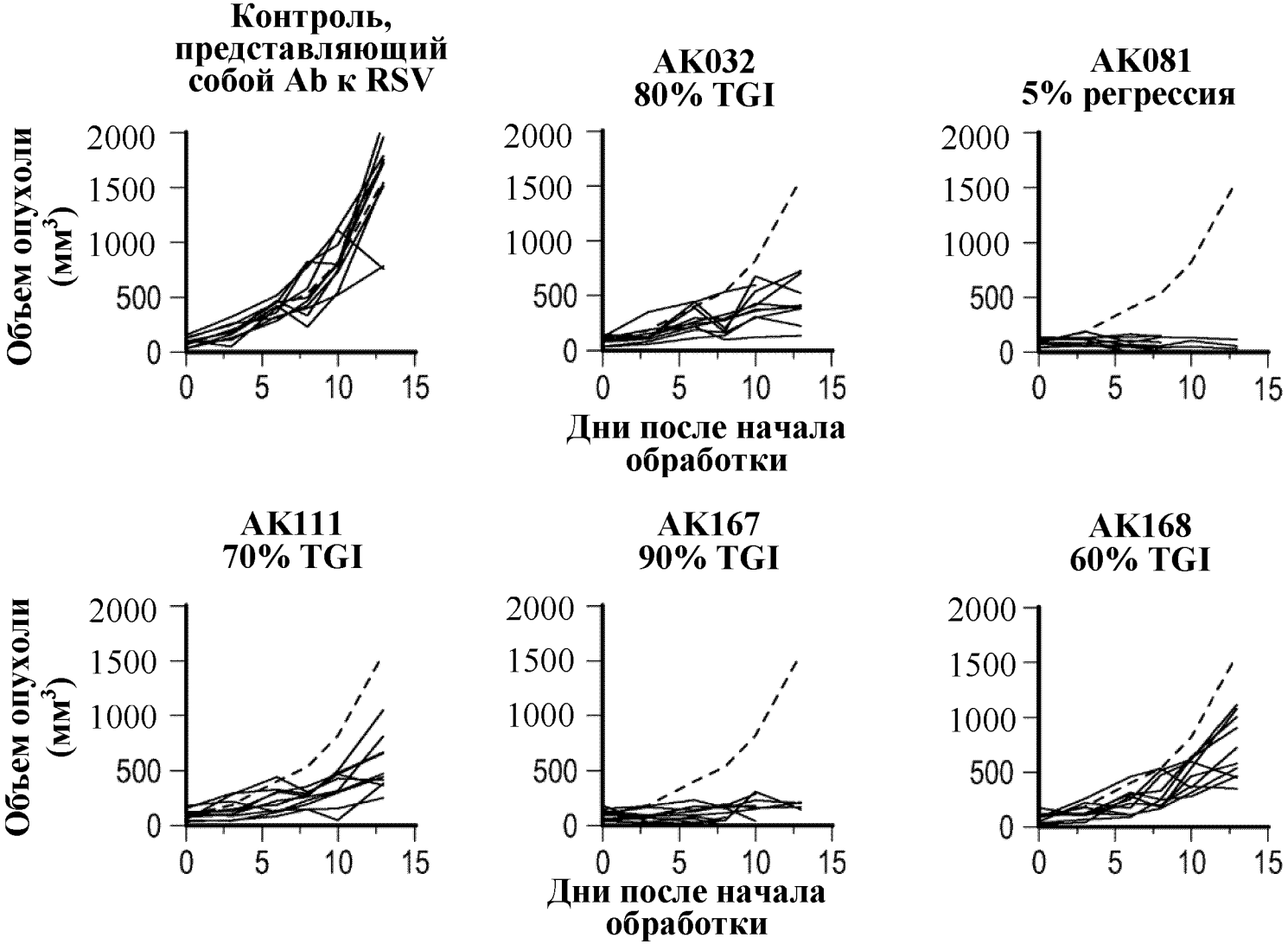
ФИГ. 26B



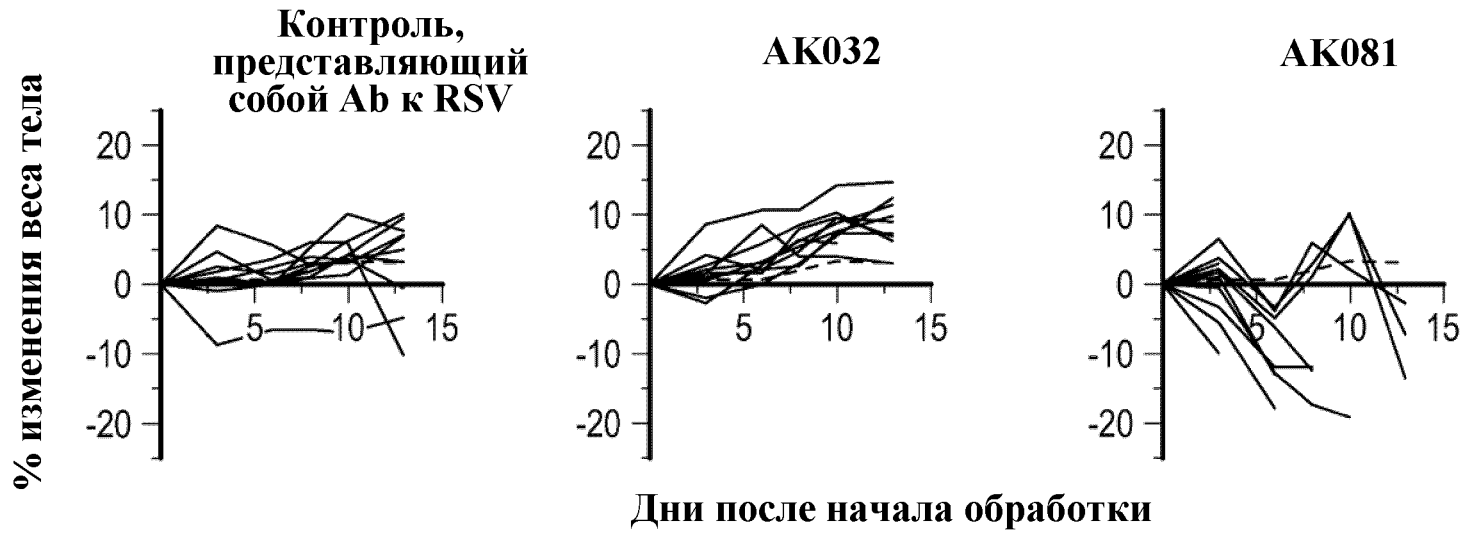
ФИГ. 27A

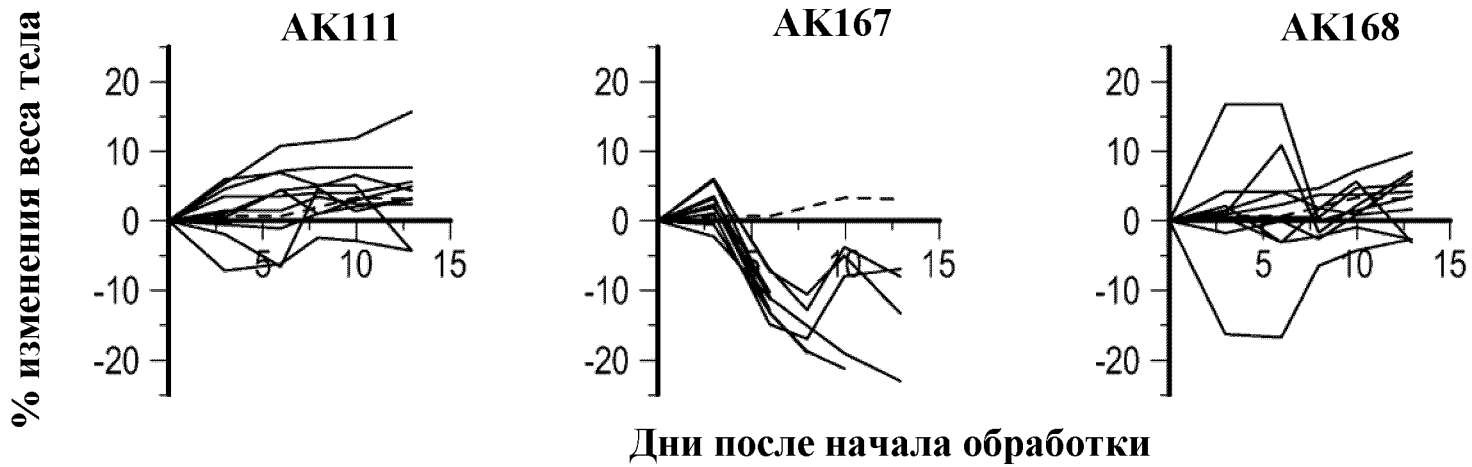


ФИГ. 27B

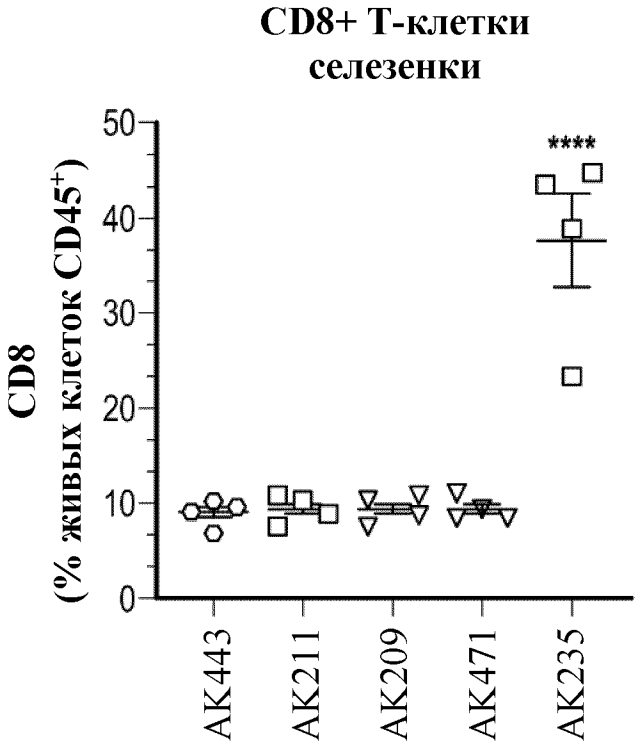

Контроль, представляющий собой Ab к RSV
AK032
80% TGI
AK081
5% регрессия
AK111
70% TGI
AK167
90% TGI
AK168
60% TGI
Объем опухоли (мм3)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
Дни после начала обработки

ФИГ. 28А

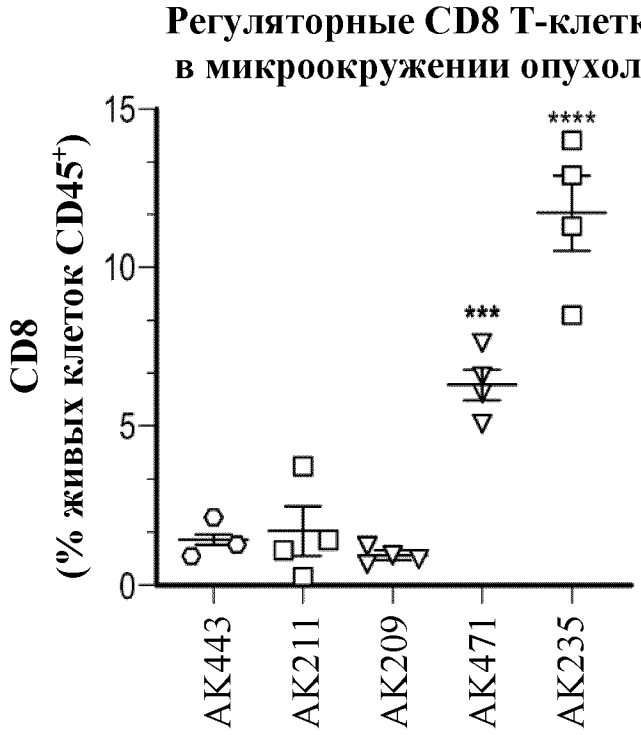

Контроль, представляющий собой Ab к RSV
AK032
AK081
% изменения веса тела
20
10
0
-10
-20
5
10
15
Дни после начала обработки


AK111
AK167
AK168
% изменения веса тела
20
10
0
-10
-20
5
10
15
Дни после начала обработки

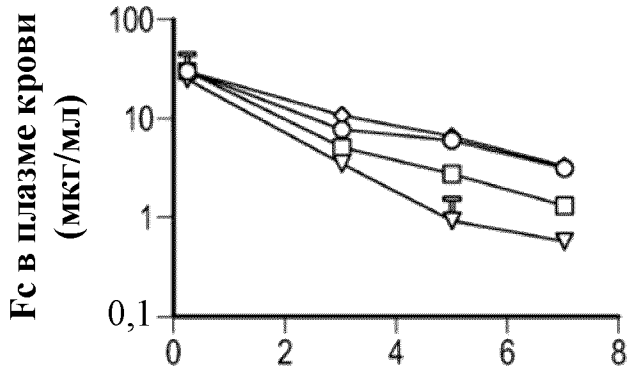
ФИГ. 28B



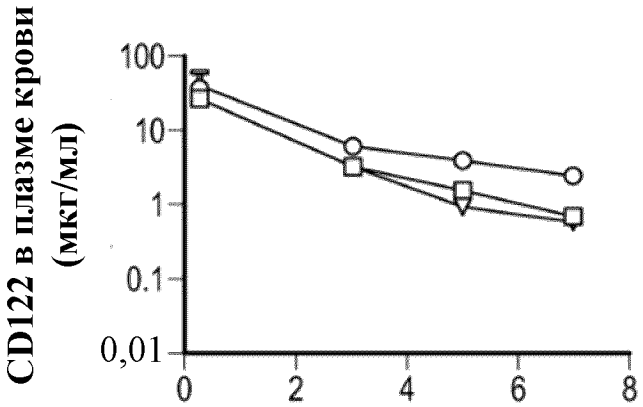
ФИГ. 29A



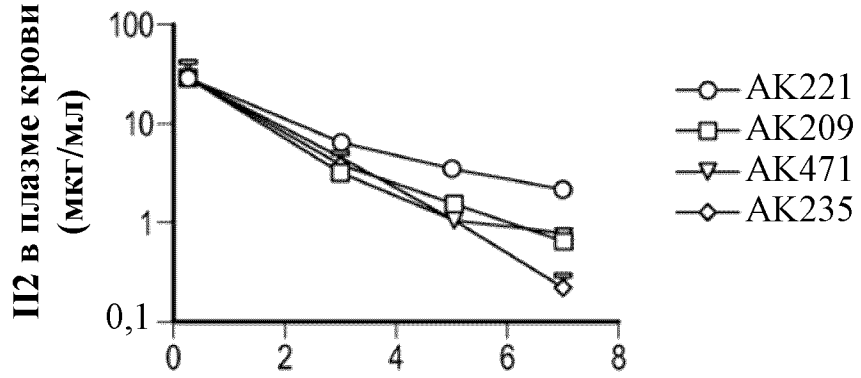
ФИГ. 29B



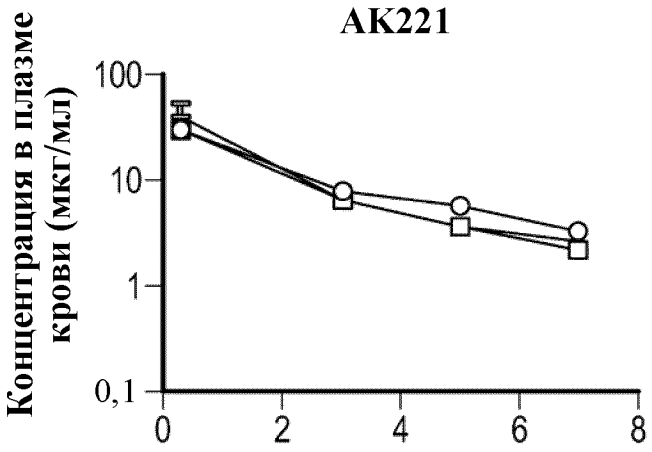
ФИГ. 30A



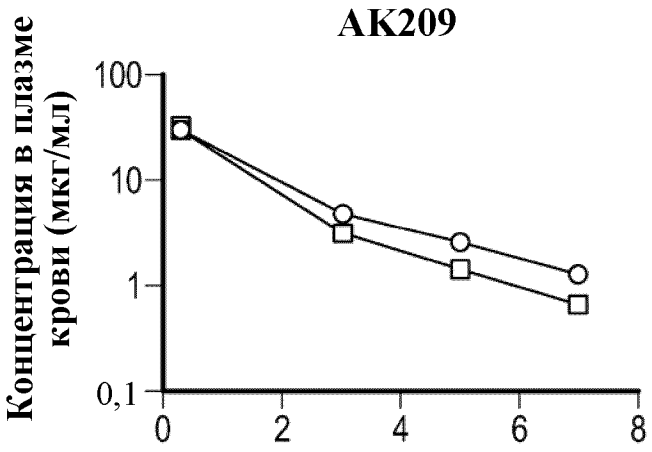
ФИГ. 30B



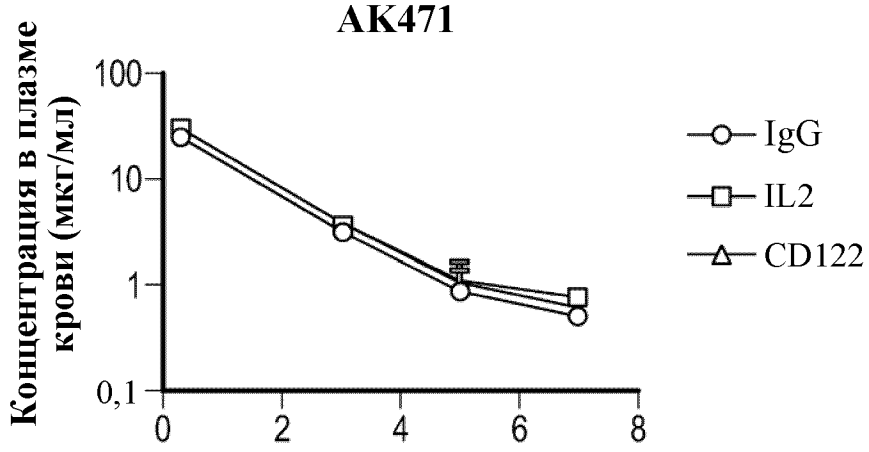
ФИГ. 30C



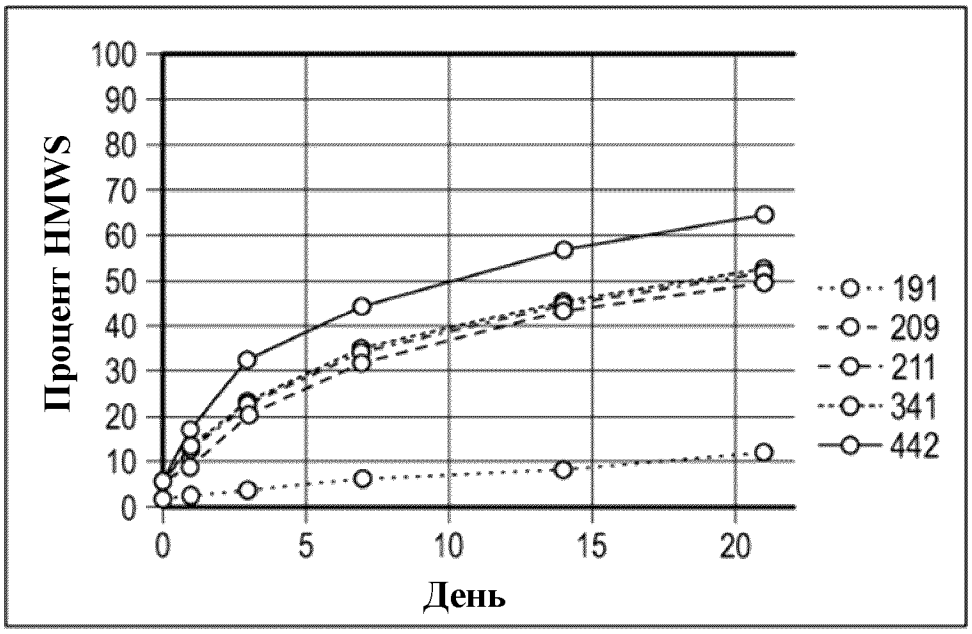
ФИГ. 31A



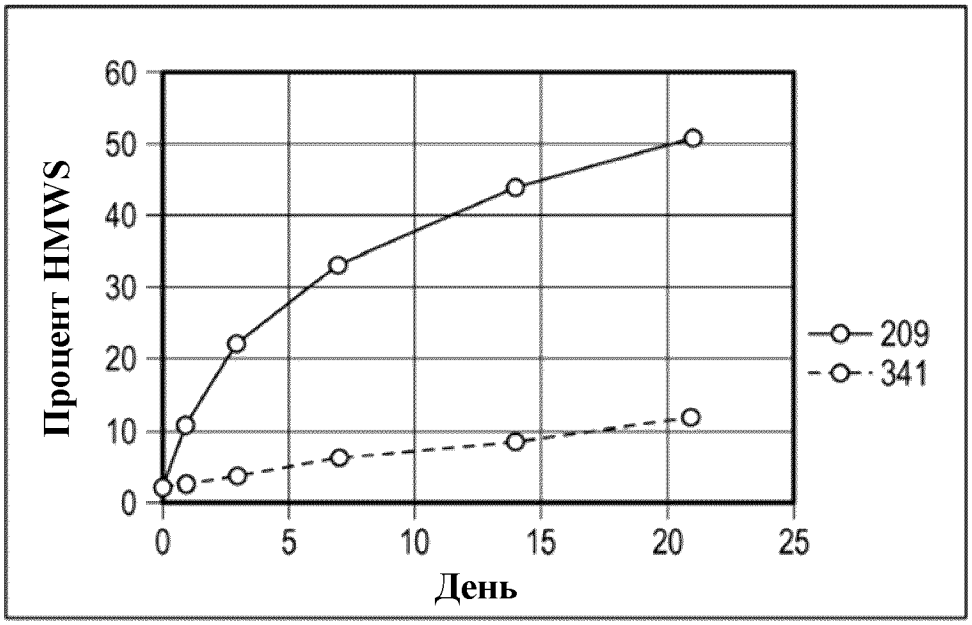
ФИГ. 31B



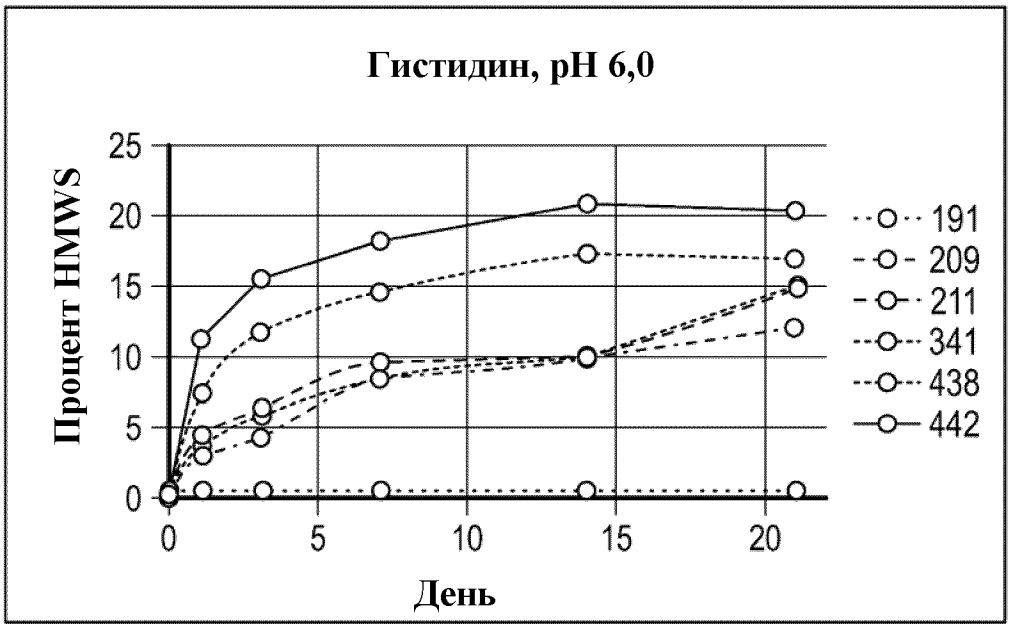
ФИГ. 31C



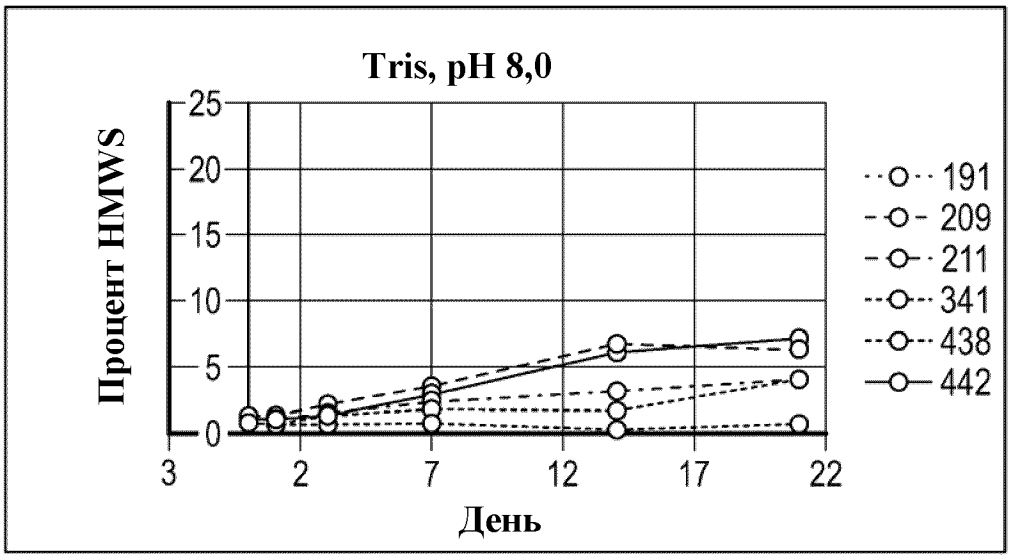
ФИГ. 32A



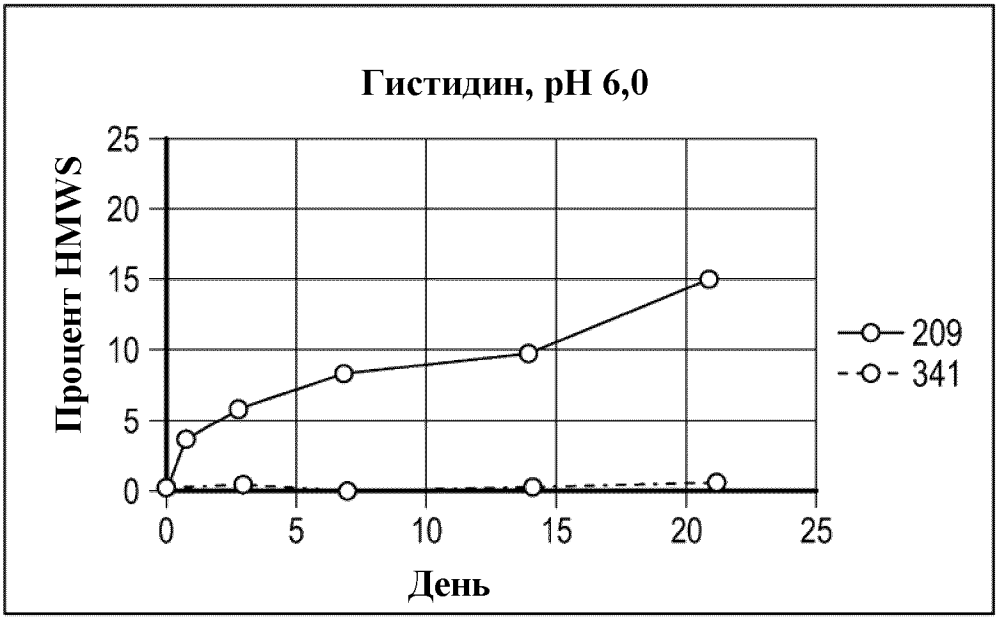
ФИГ. 32B



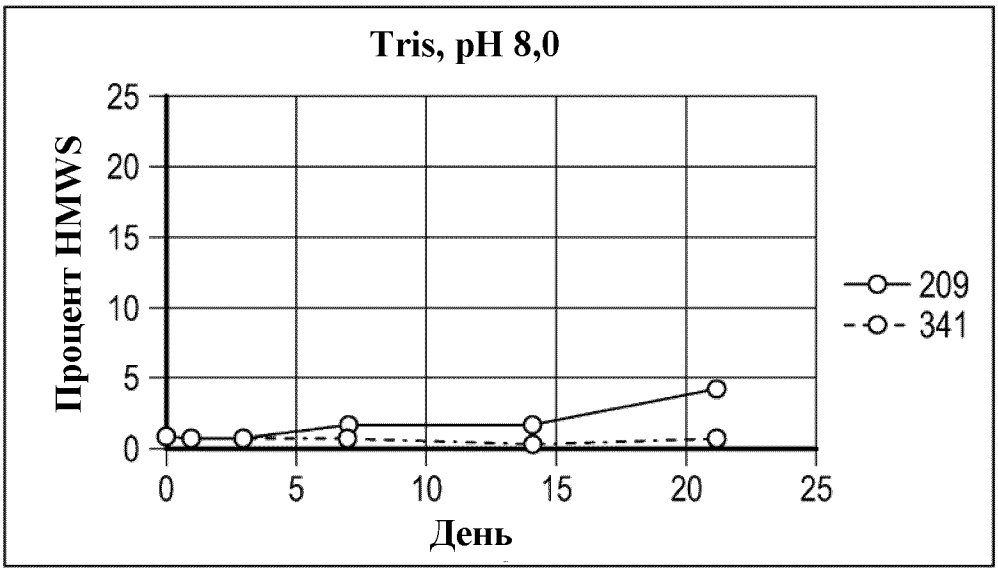
ФИГ. 33A



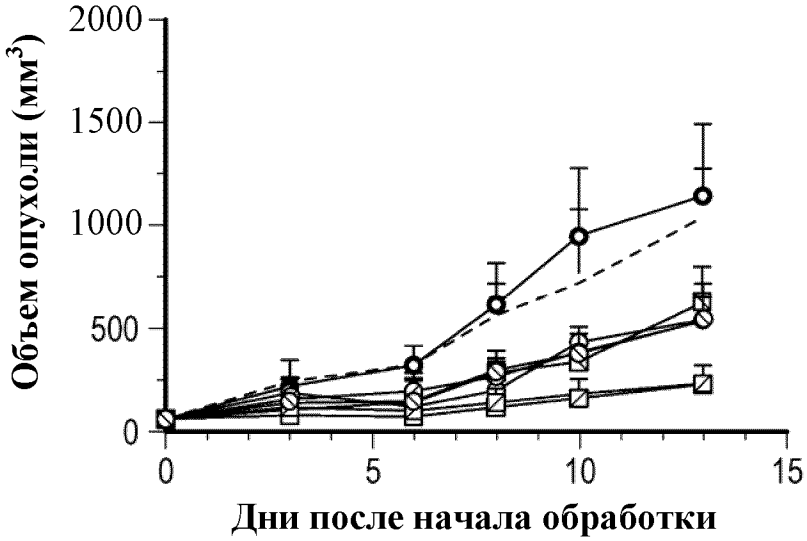
ФИГ. 33B



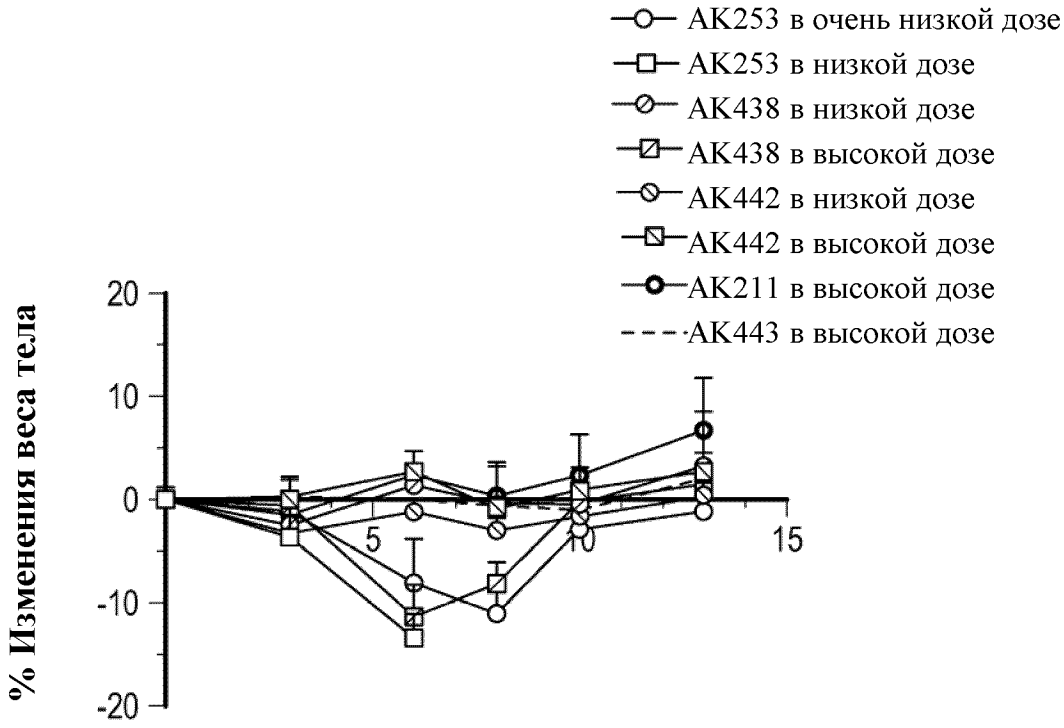
ФИГ. 33C



ФИГ. 33D

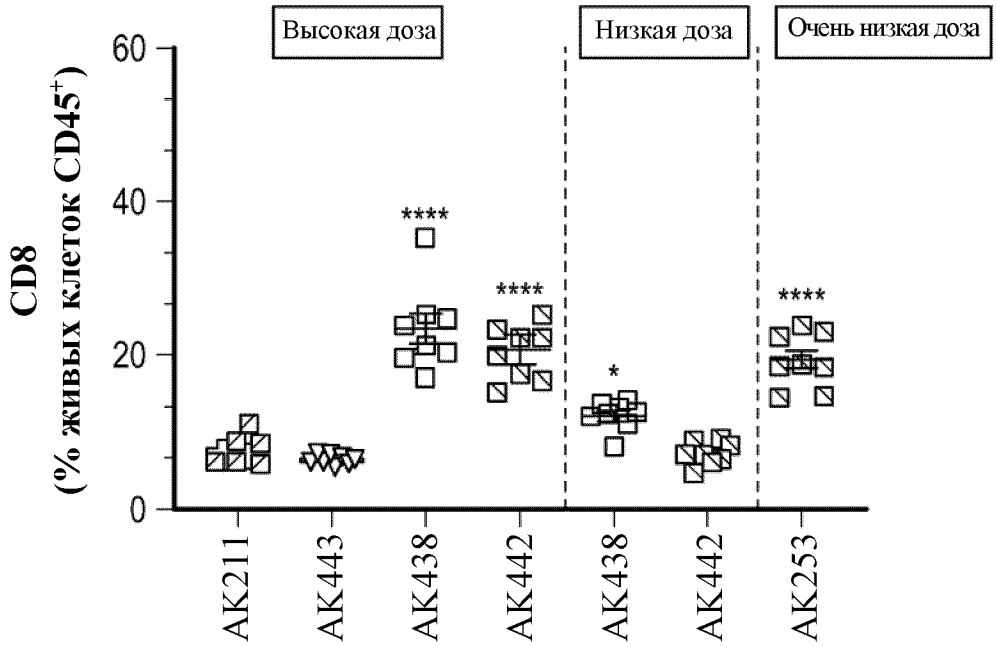


ФИГ. 34A



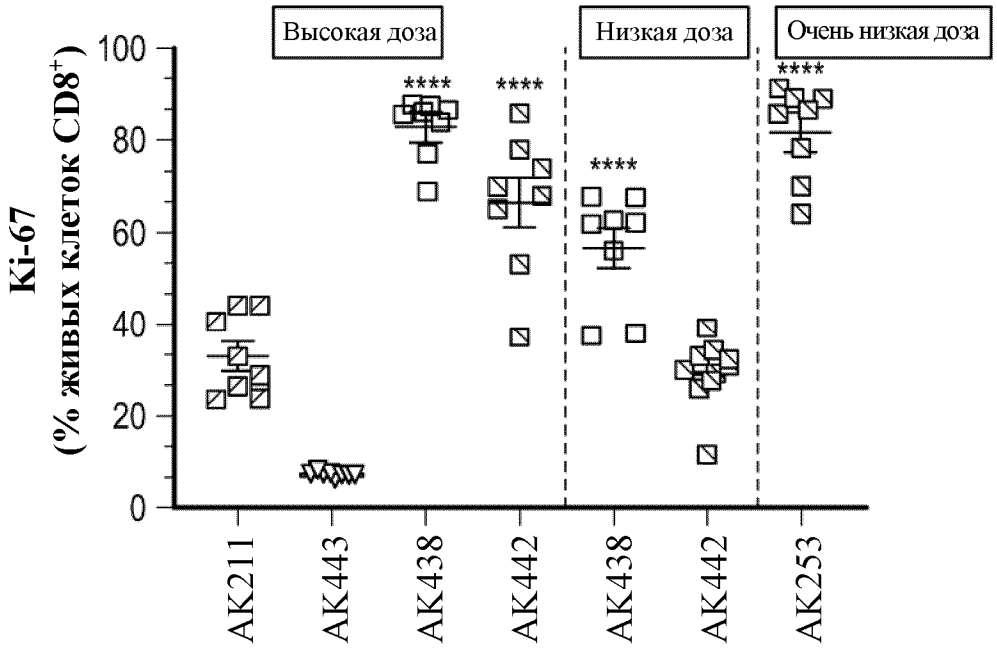
ФИГ. 34B

CD8+ Т-клетки периферической крови

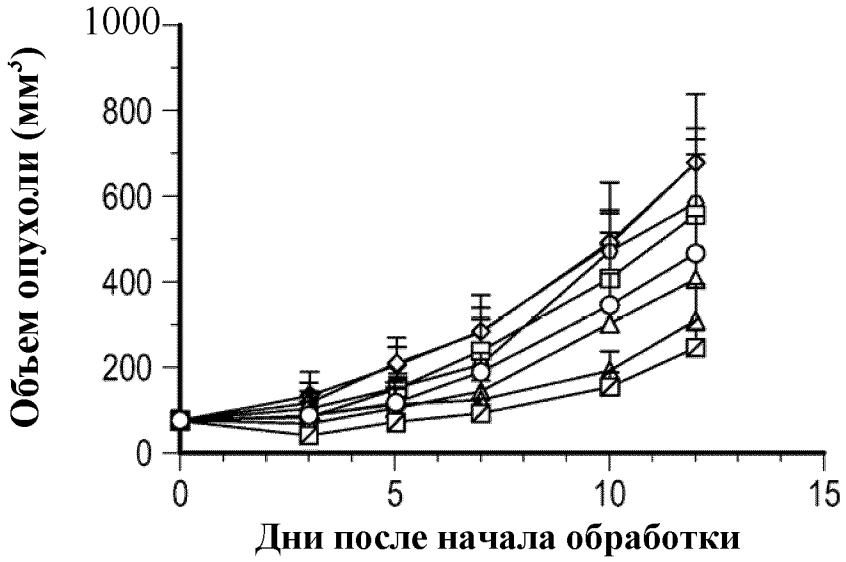


ФИГ. 35А

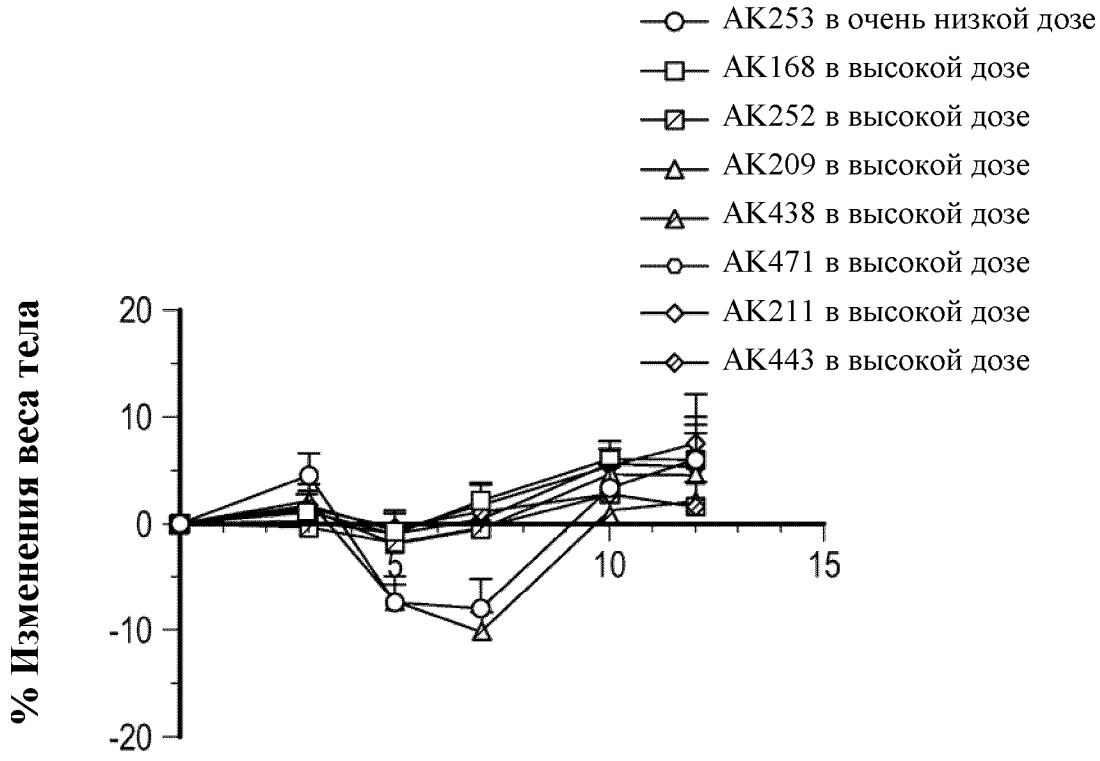
Пролиферация CD8 Т-клеток периферической крови



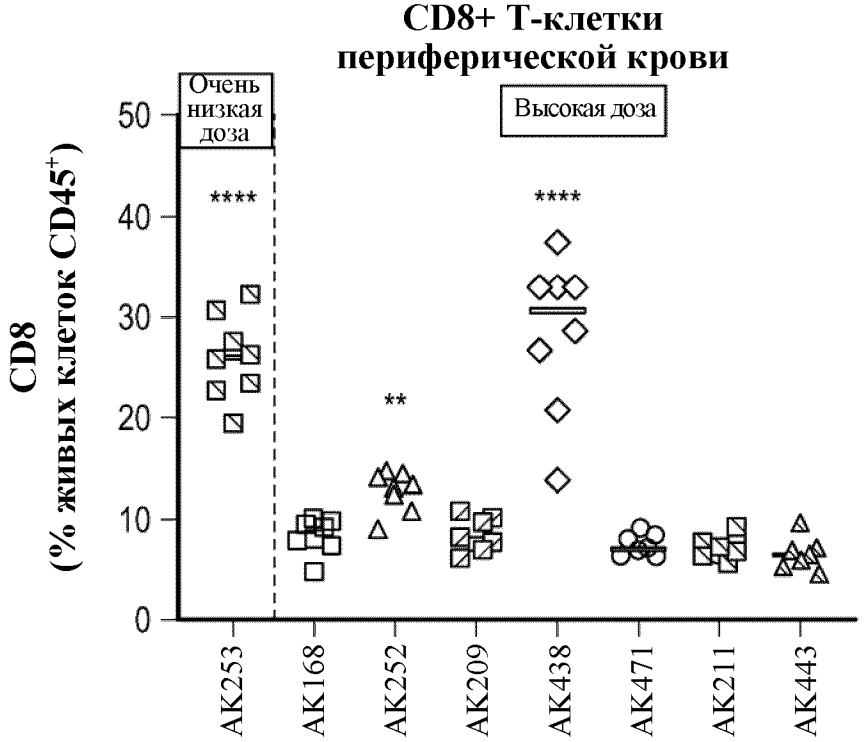
ФИГ. 35В



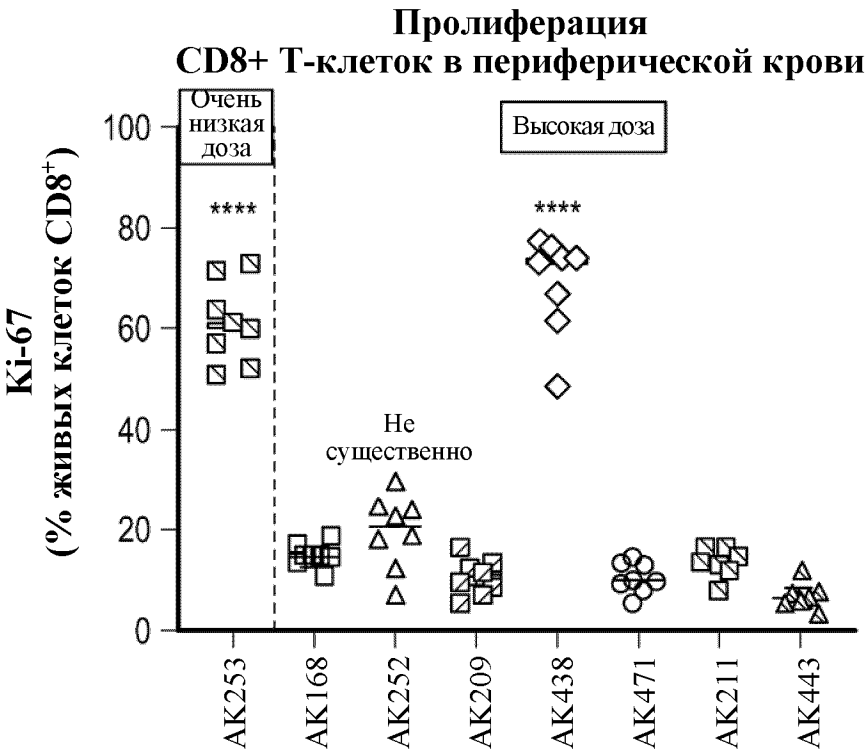
ФИГ. 36A



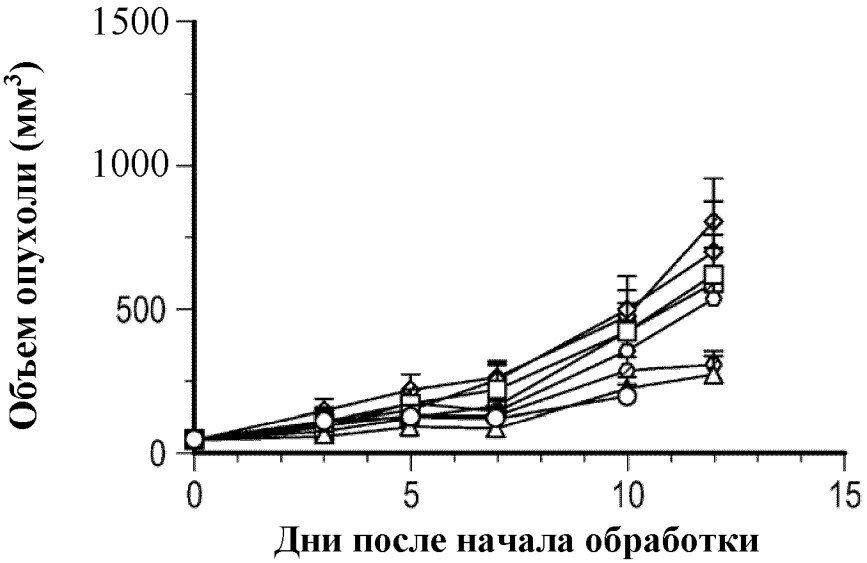
ФИГ. 36B



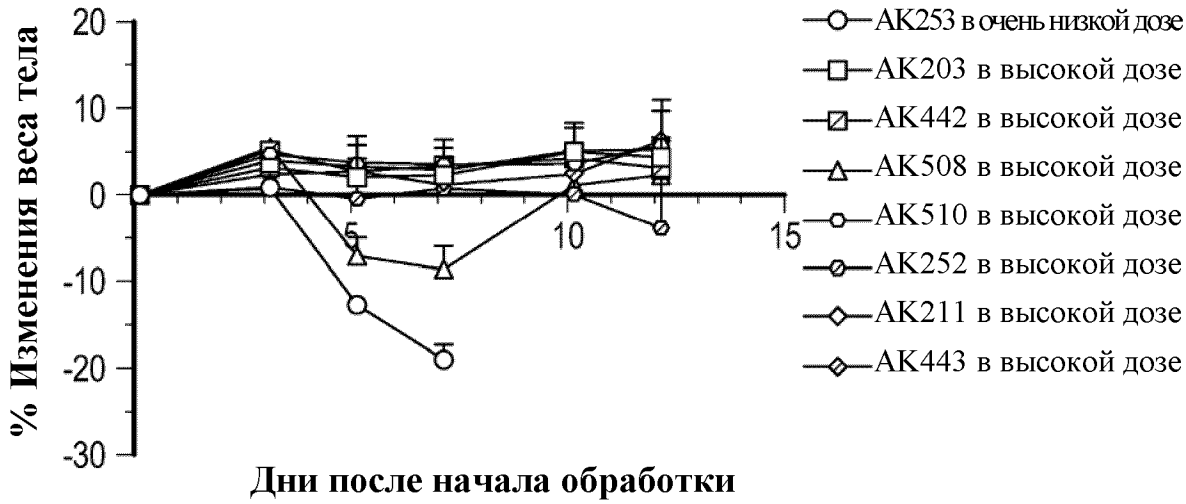
ФИГ. 37A



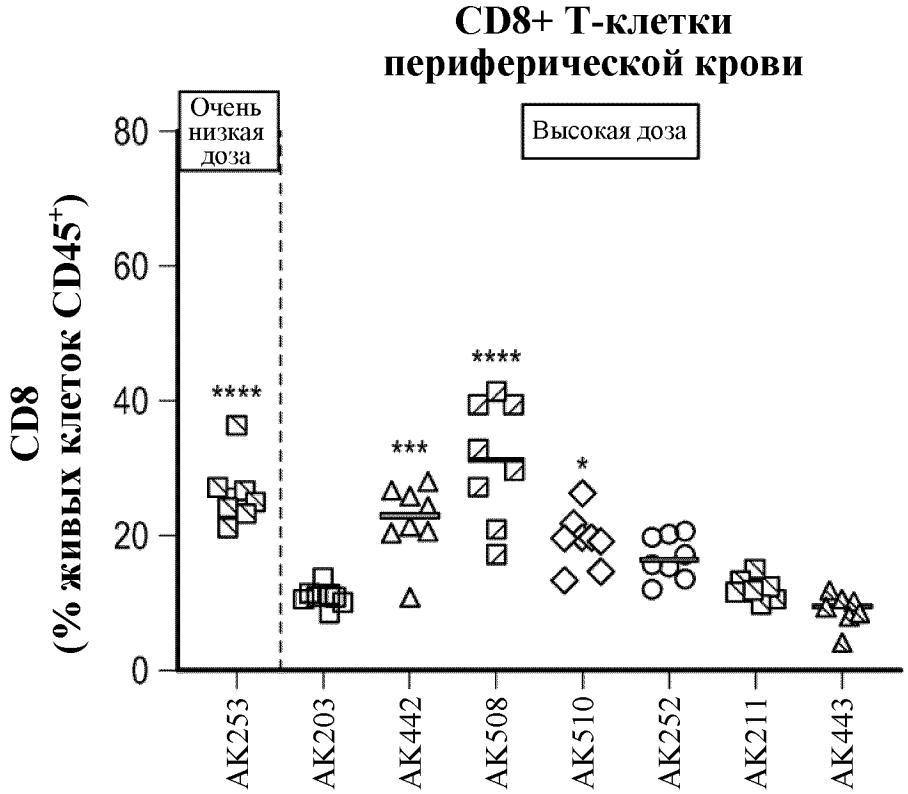
ФИГ. 37B



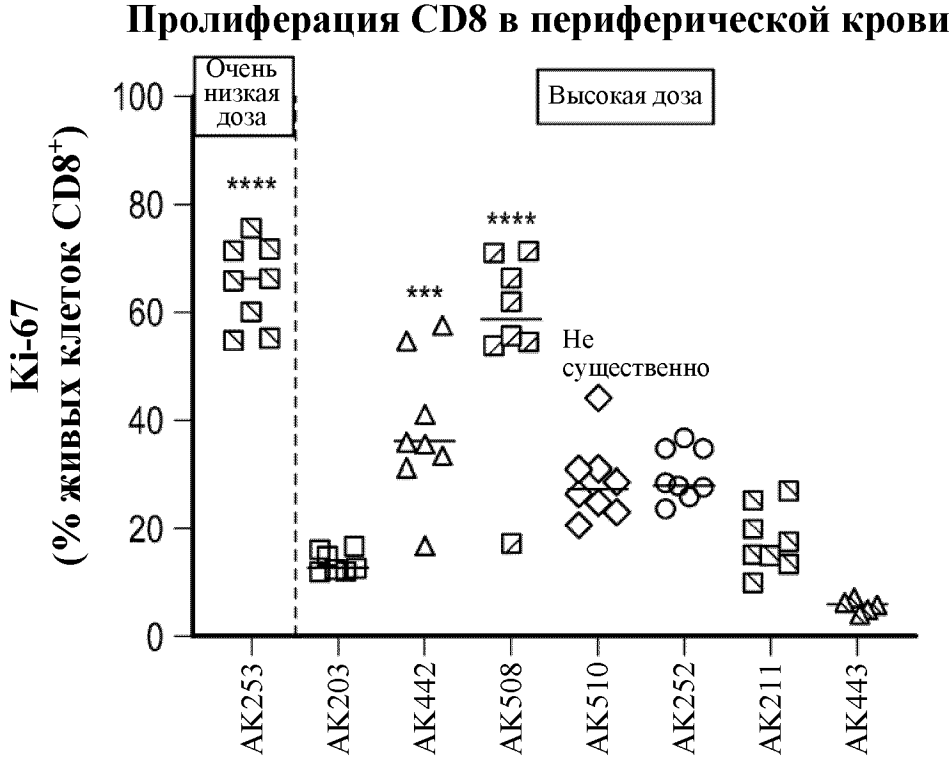
ФИГ. 38A



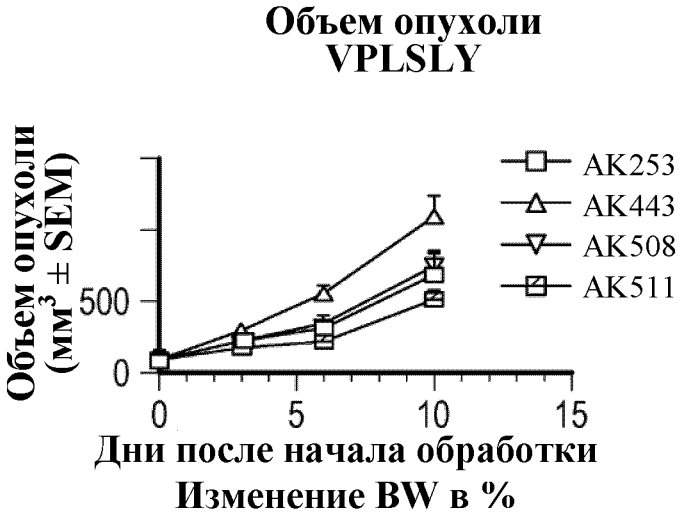
ФИГ. 38B



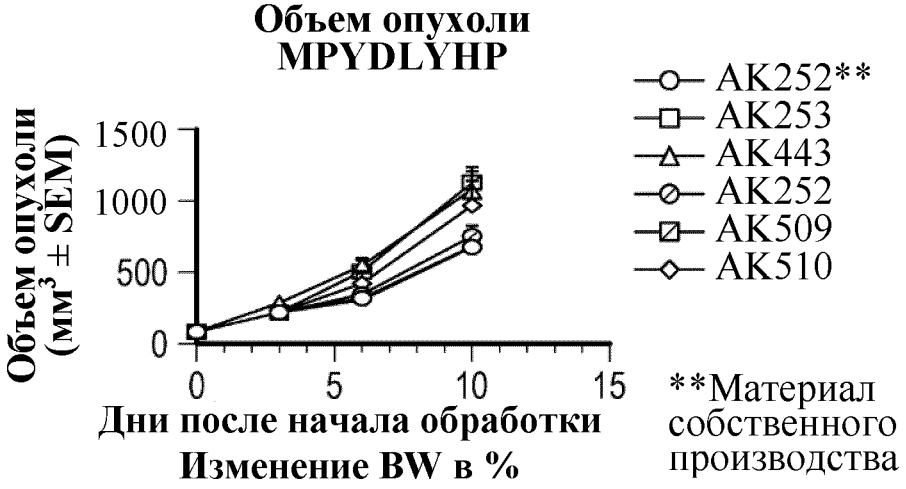
ФИГ. 39A



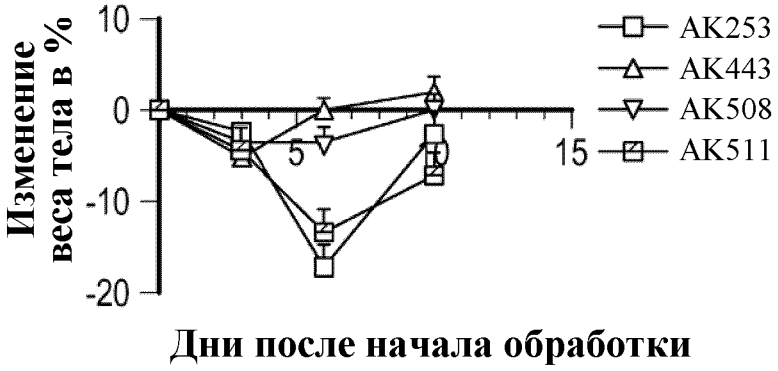
ФИГ. 39B



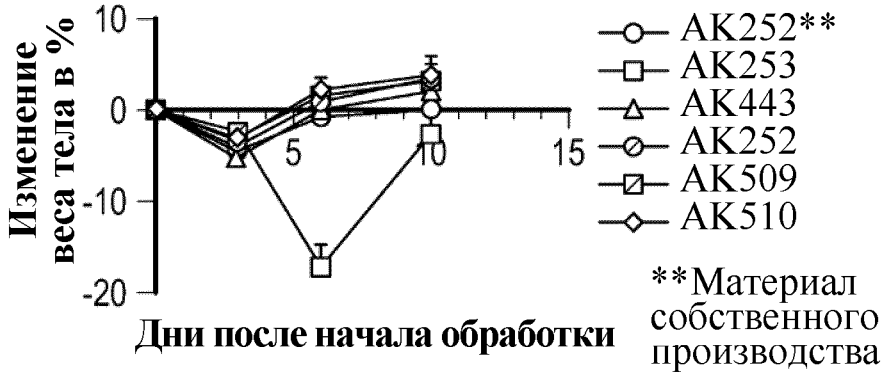
ФИГ. 40A



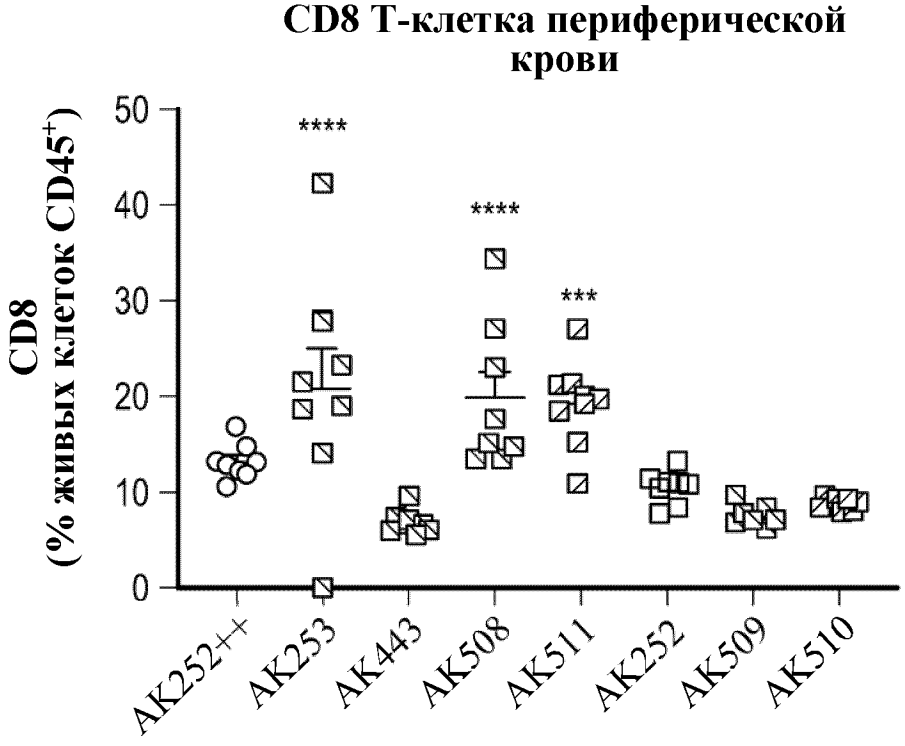
ФИГ. 40B



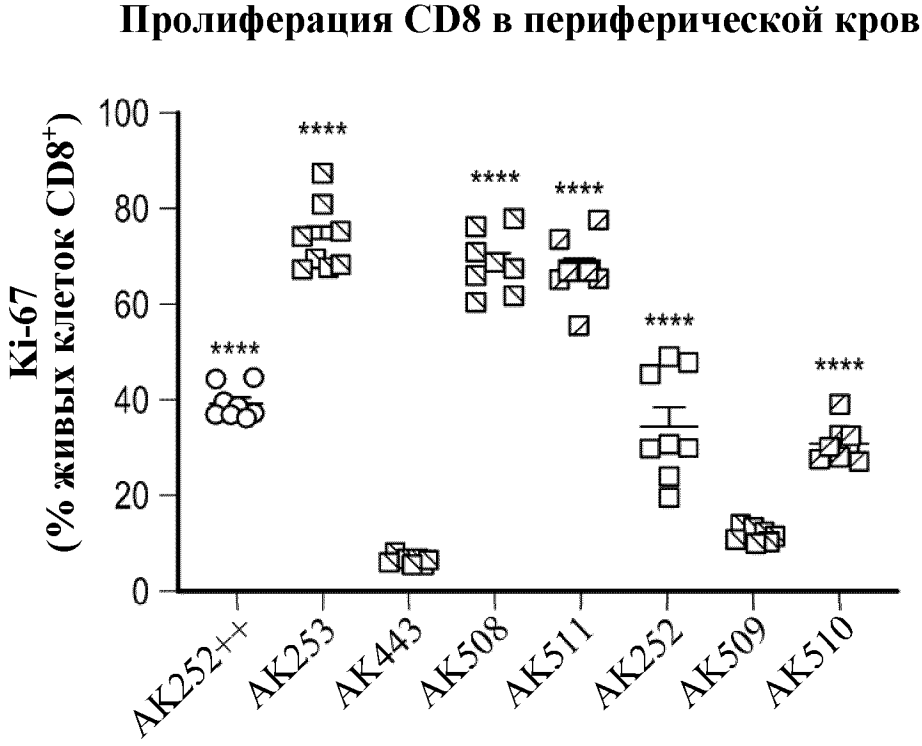
ФИГ. 40C



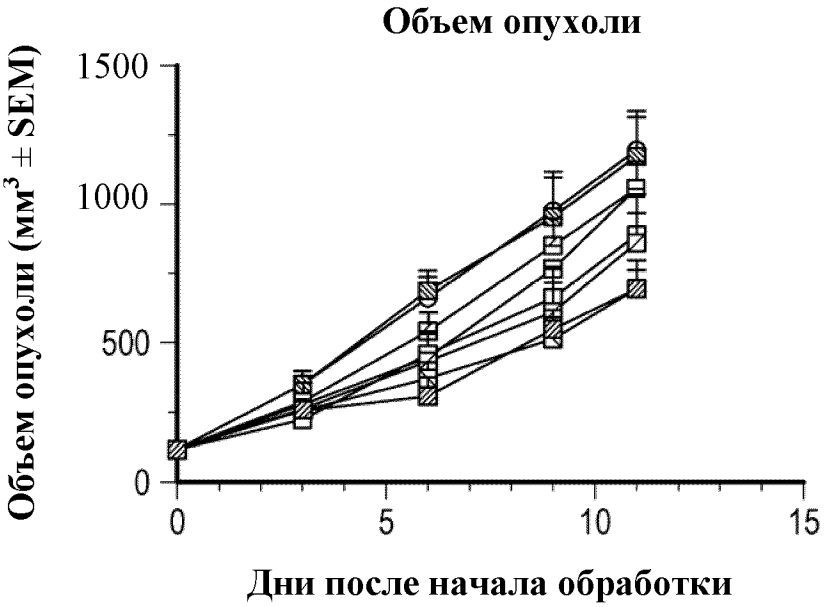
ФИГ. 40D



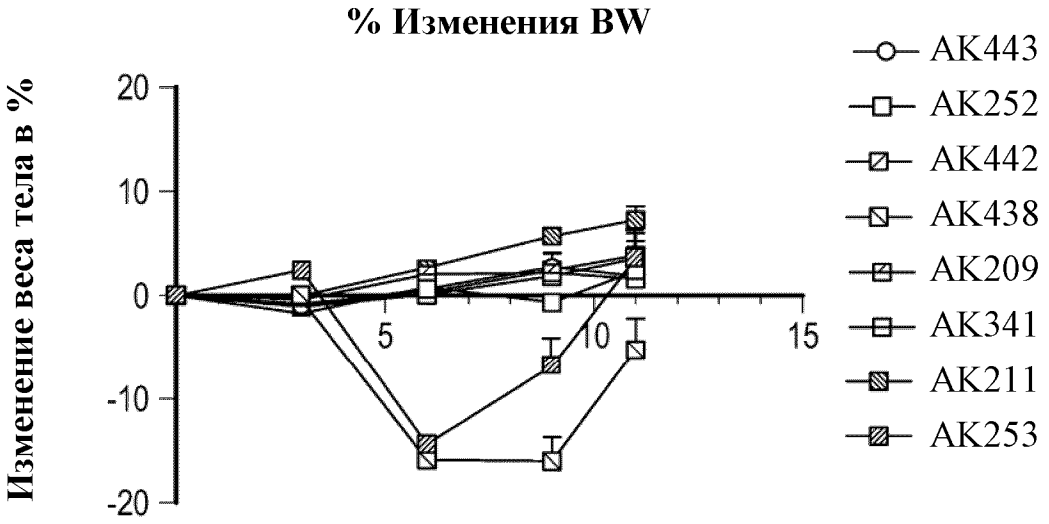
ФИГ. 41A



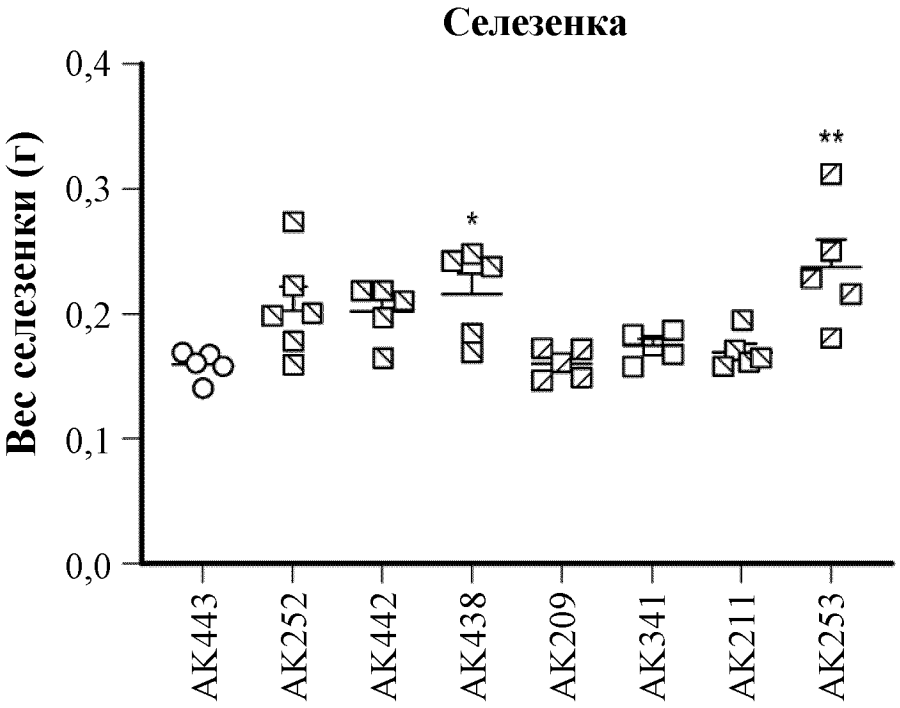
ФИГ. 41B



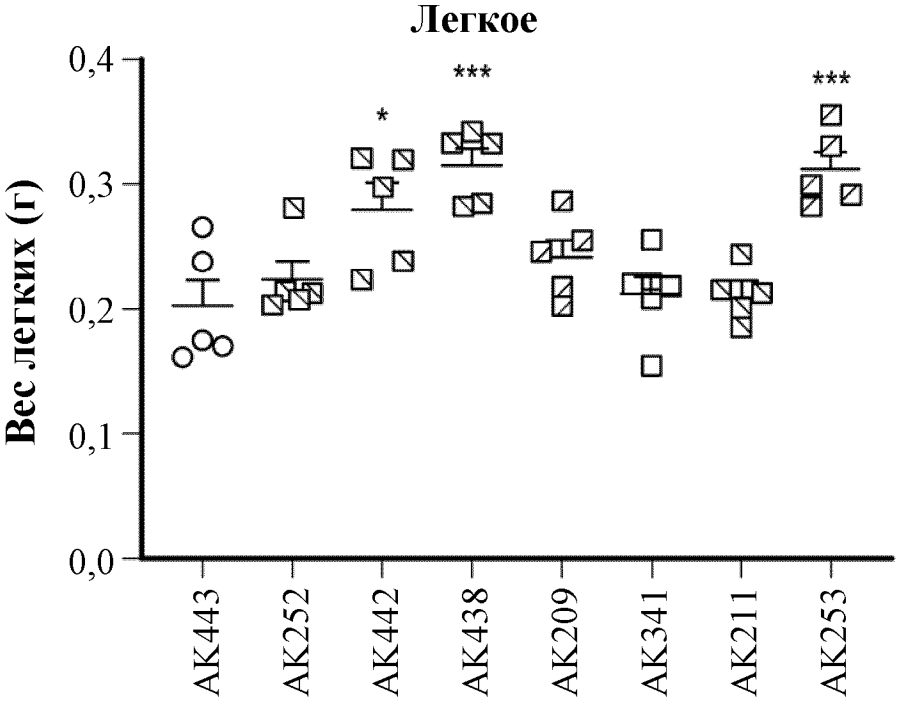
ФИГ. 42А



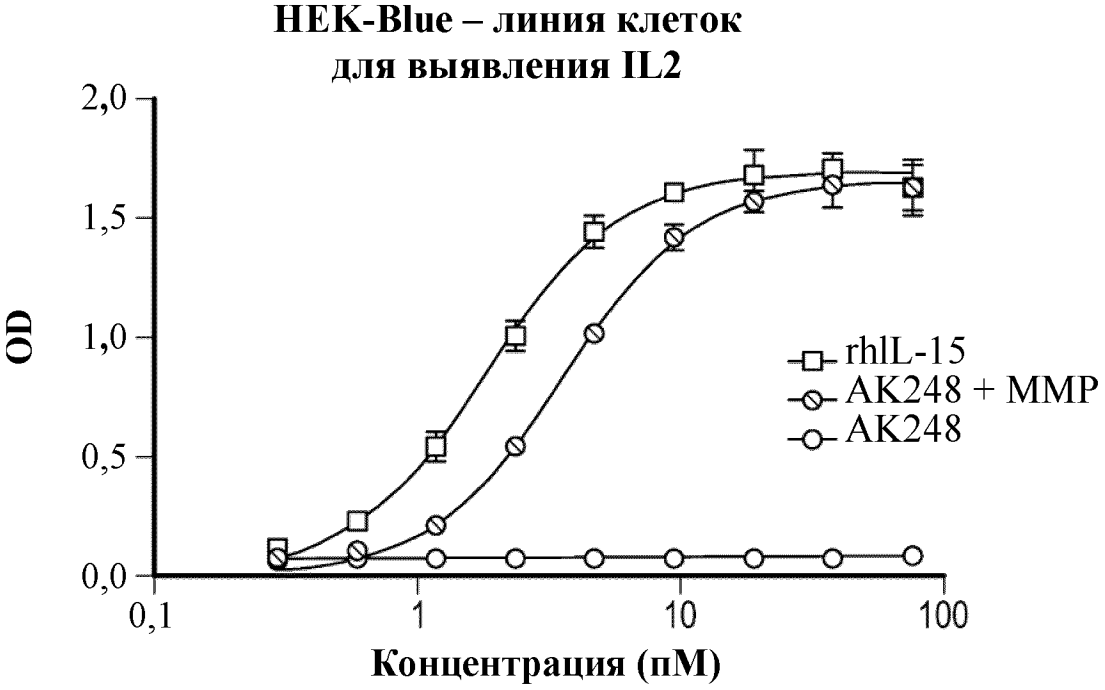
ФИГ. 42В



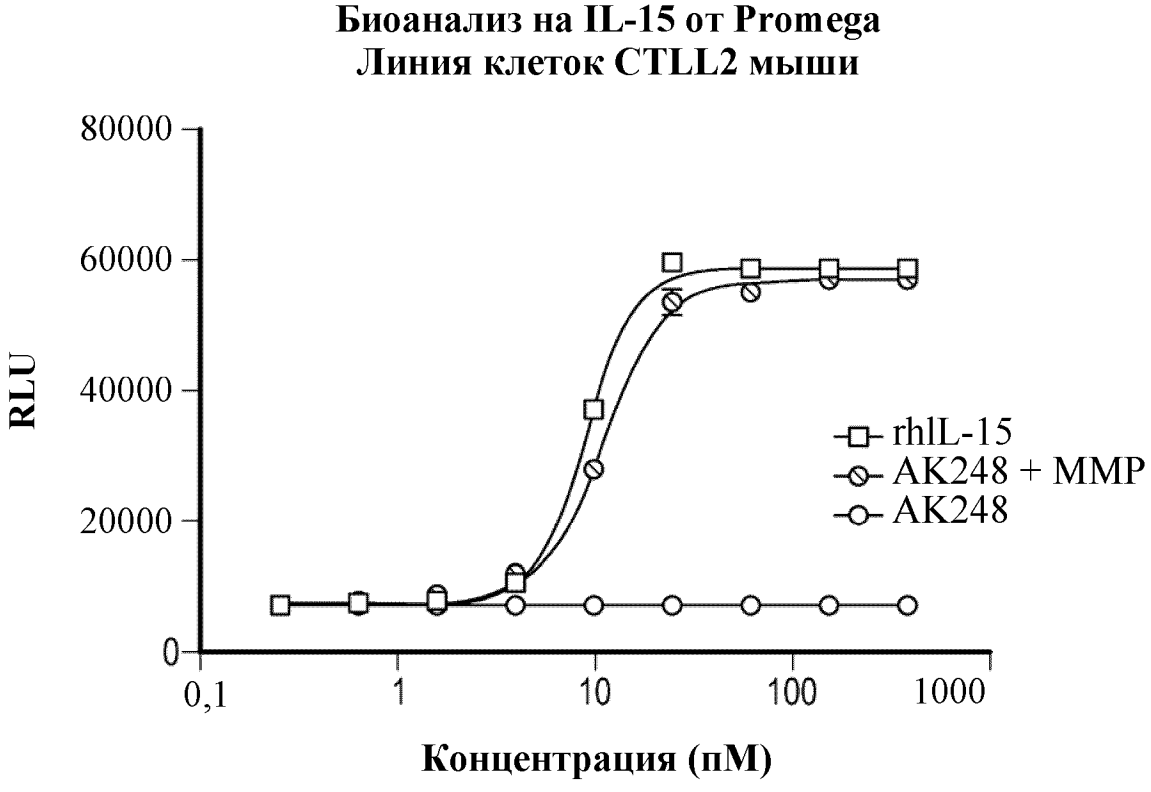
ФИГ. 43А



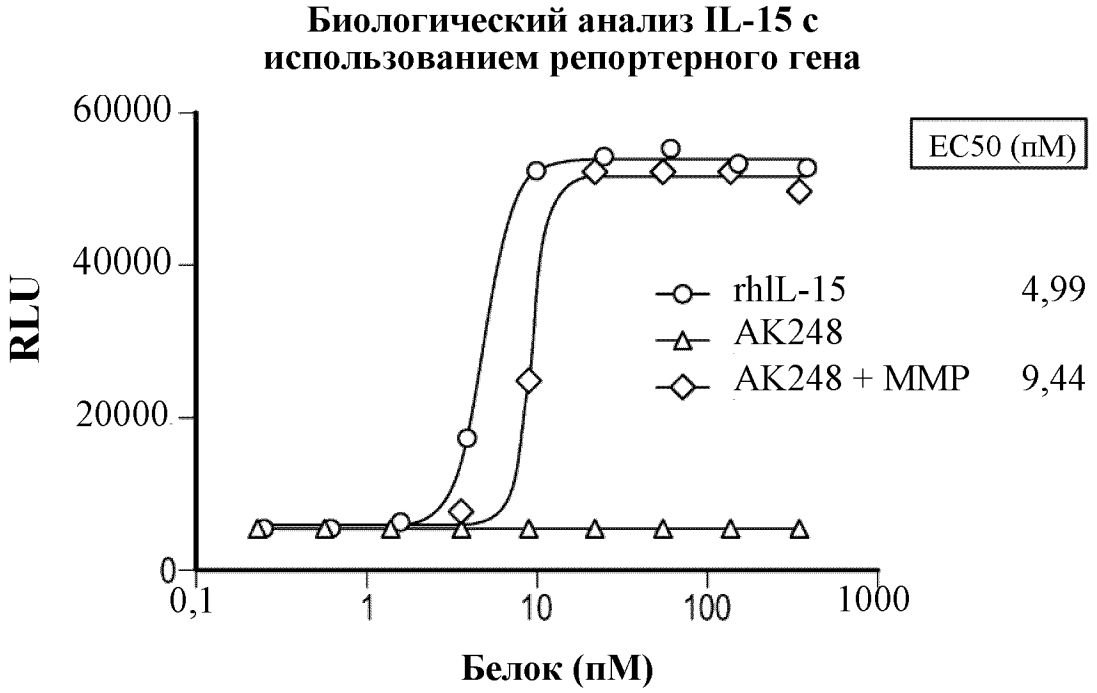
ФИГ. 43В



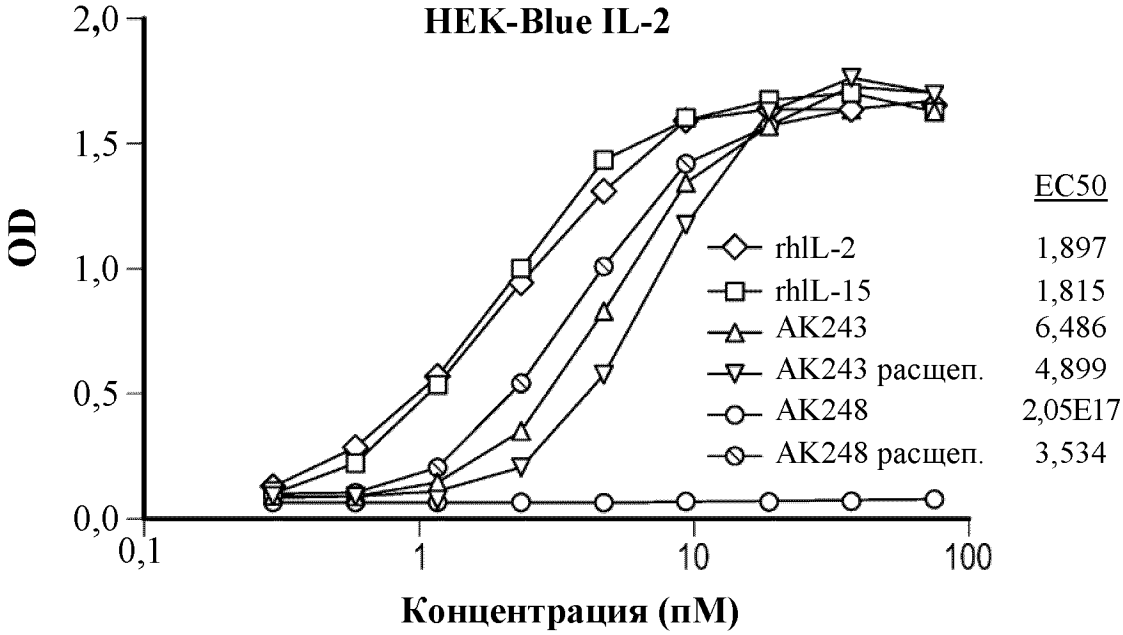
ФИГ. 44A



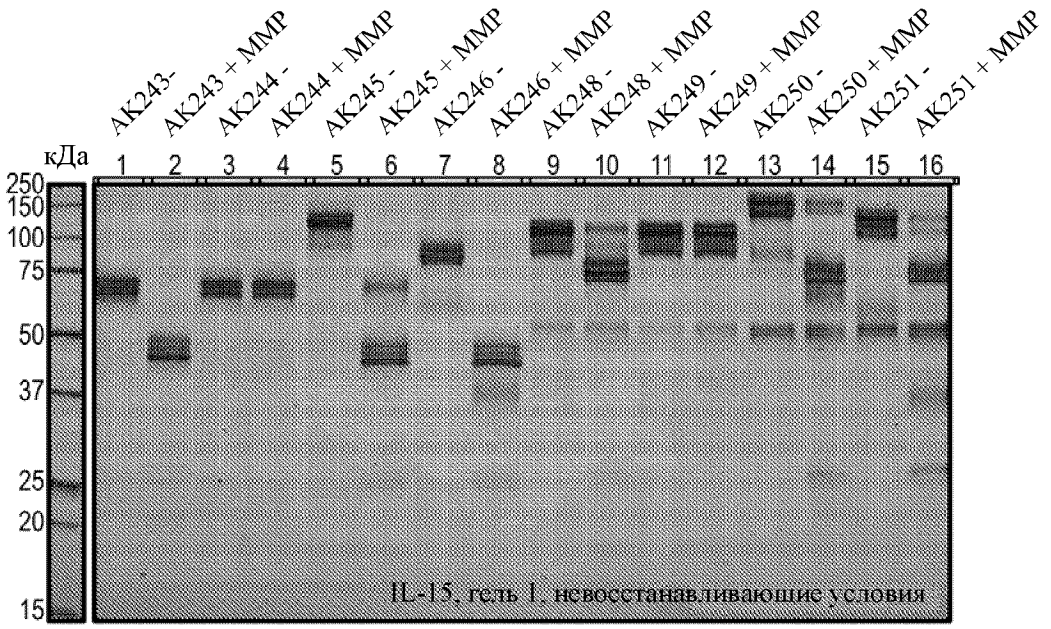
ФИГ. 44B



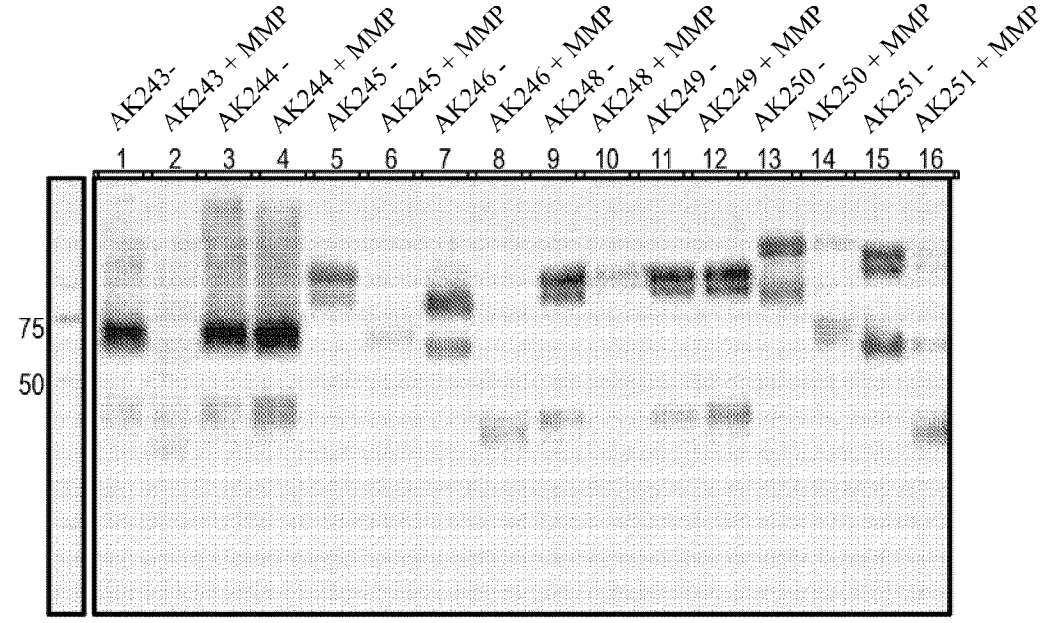
ФИГ. 45A



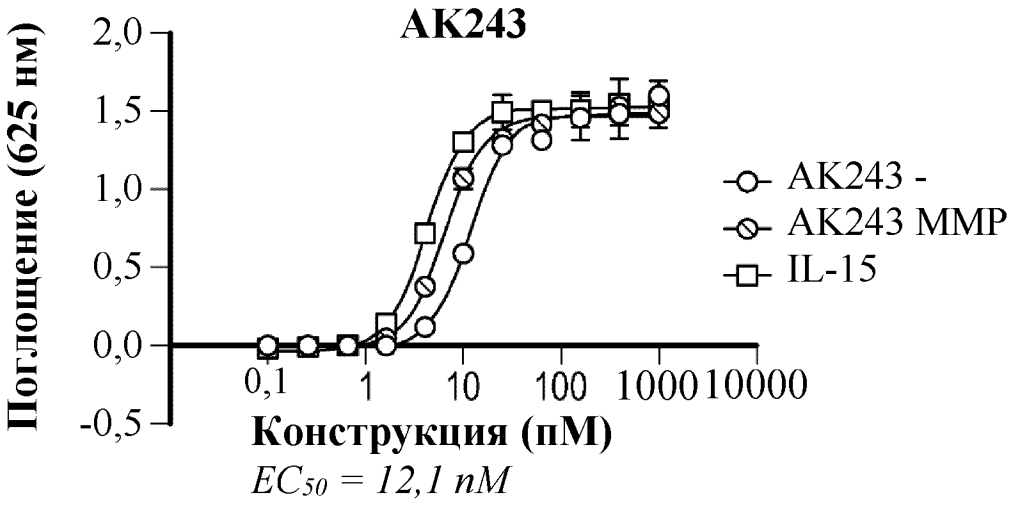
ФИГ. 45B



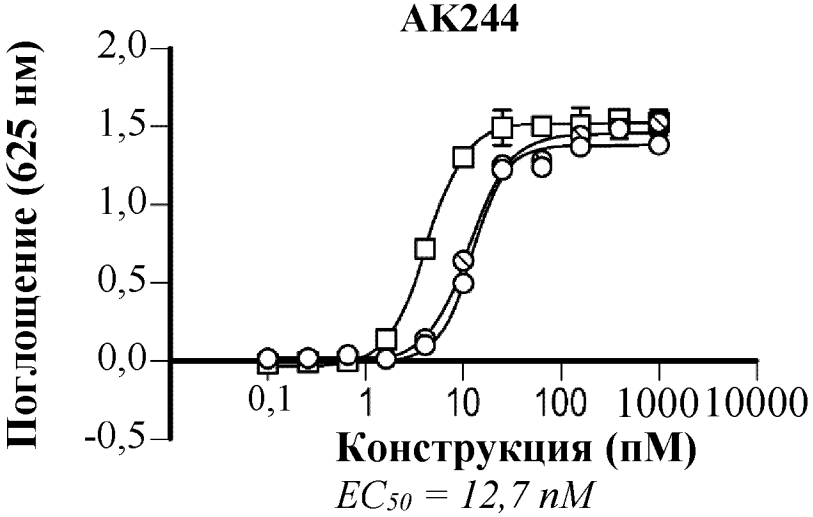
ФИГ. 46A



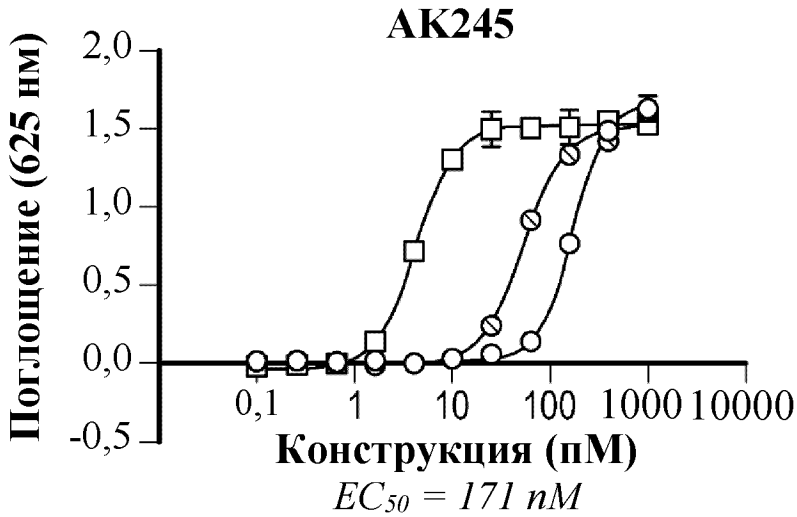
ФИГ. 46B



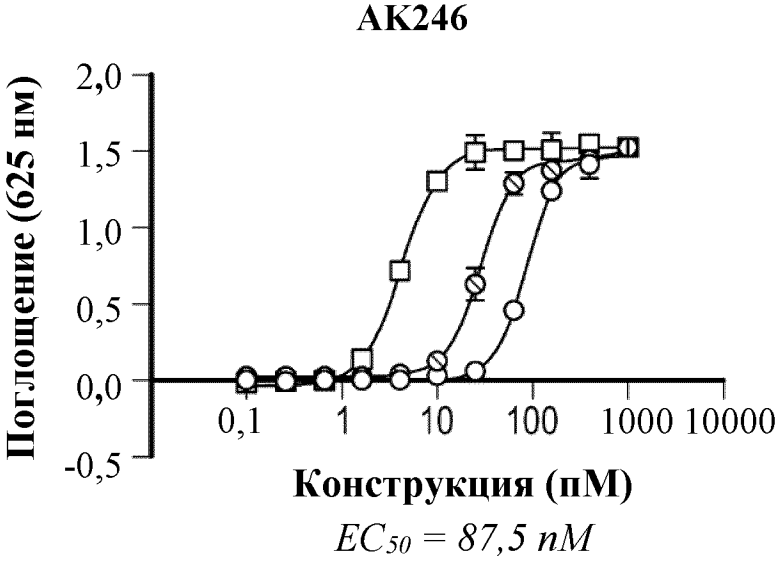
ФИГ. 47A



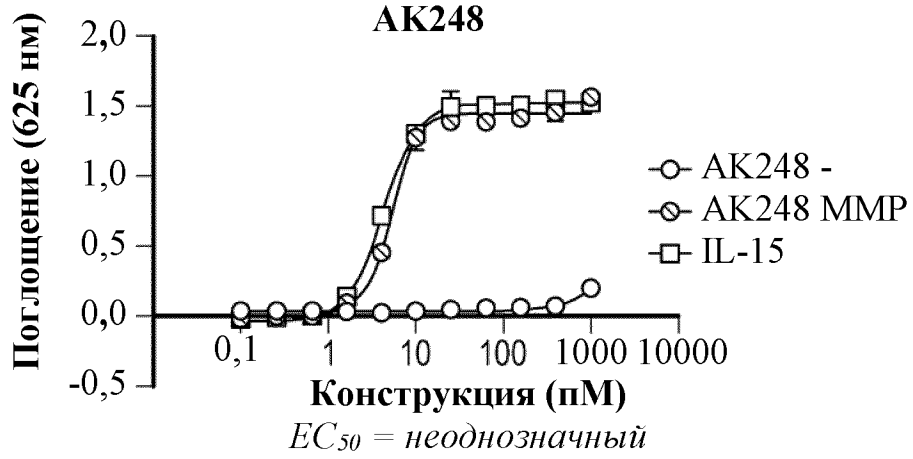
ФИГ. 47B



ФИГ. 47C

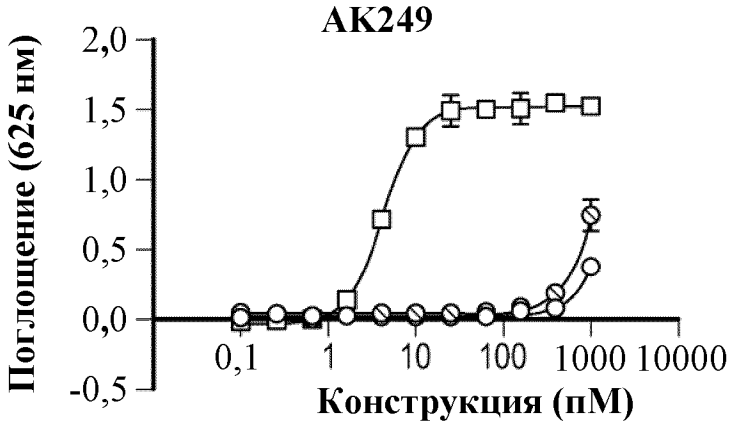

AK246
Поглощение (625 нм)
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
0,1
1
10
100
1000
10000
Конструкция (пМ)
EC50 = 87,5 nM

ФИГ. 47D



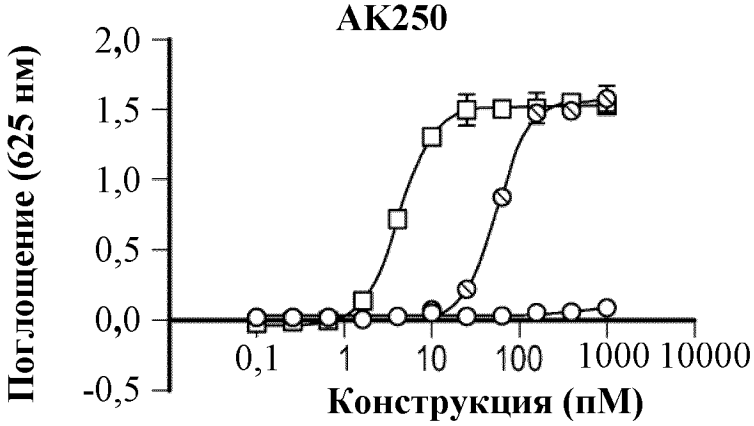
EC_{50} = неоднозначный

ФИГ. 48A



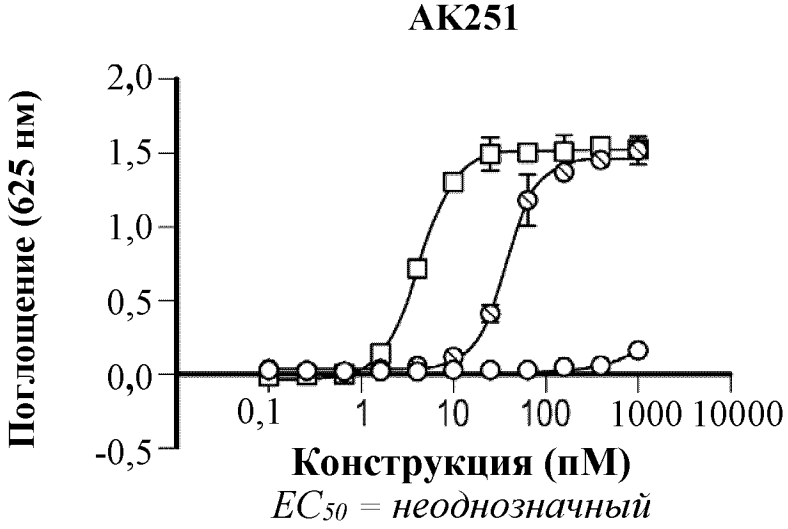
EC_{50} = неоднозначный

ФИГ. 48B

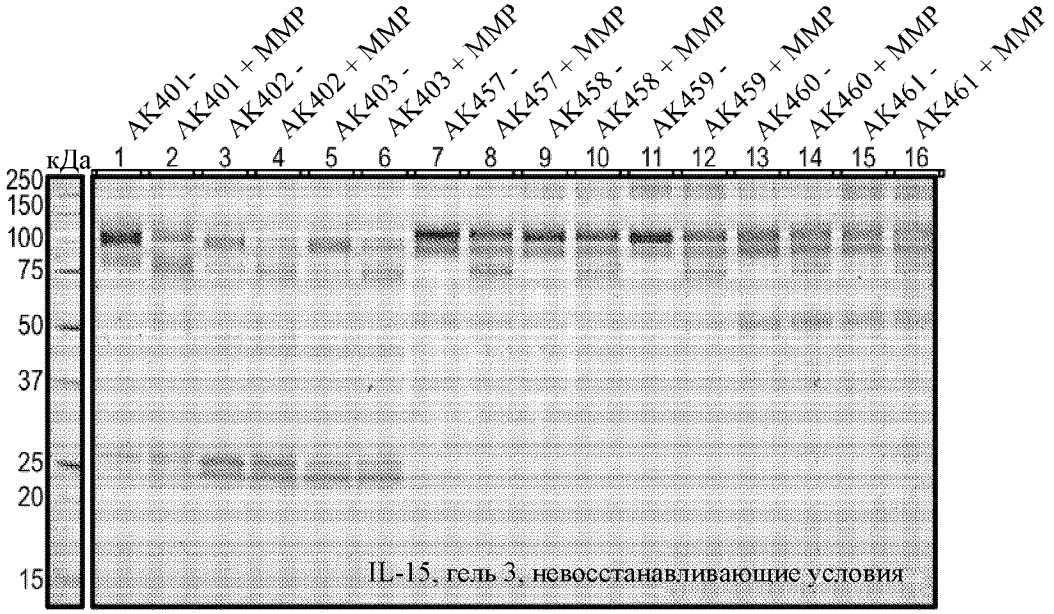


EC_{50} = неоднозначный

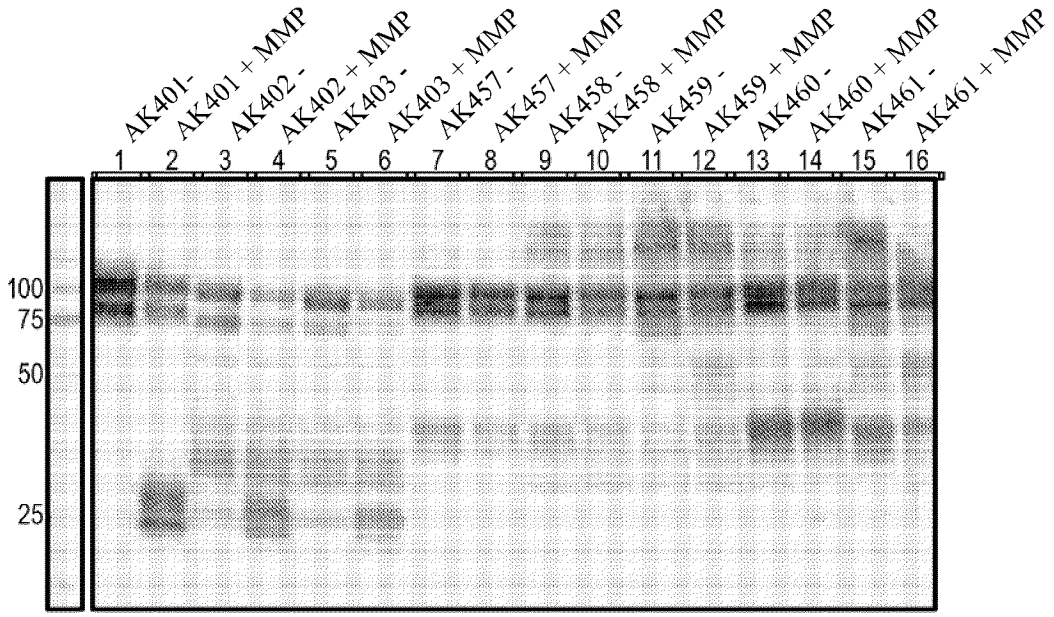
ФИГ. 48C


AK251
Поглощение (625 нм)
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
0,1
1
10
100
1000
10000
Конструкция (пМ)
EC50 = неоднозначный

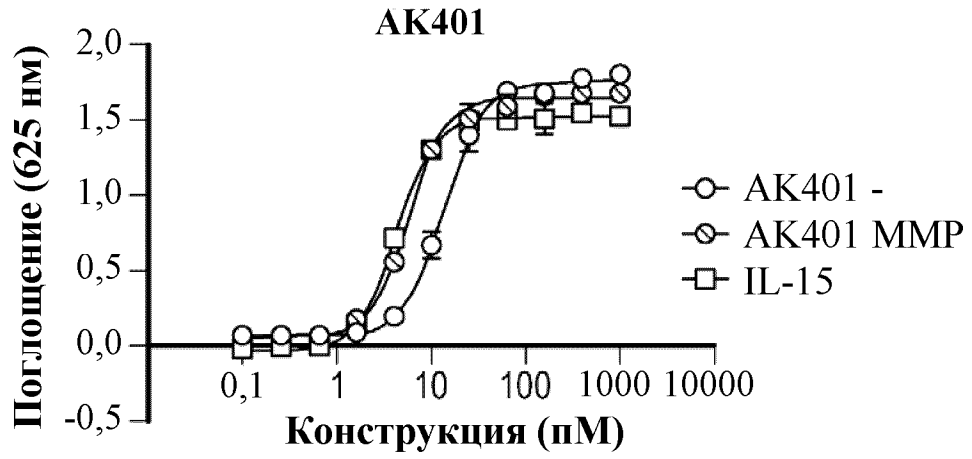
ФИГ. 48D



ФИГ. 49A

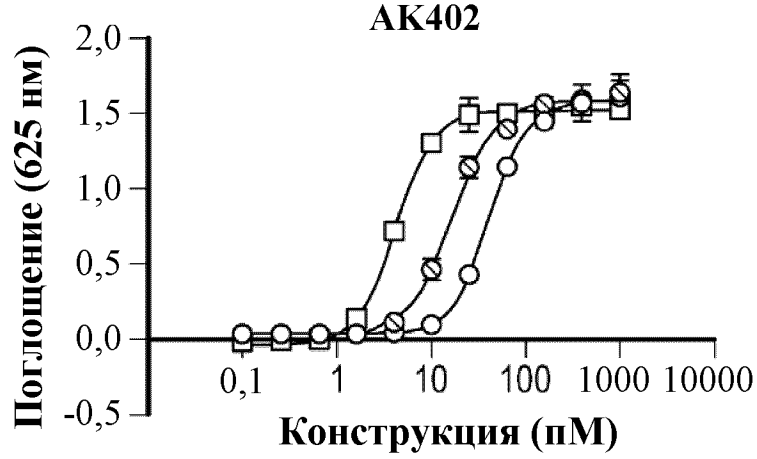


ФИГ. 49B



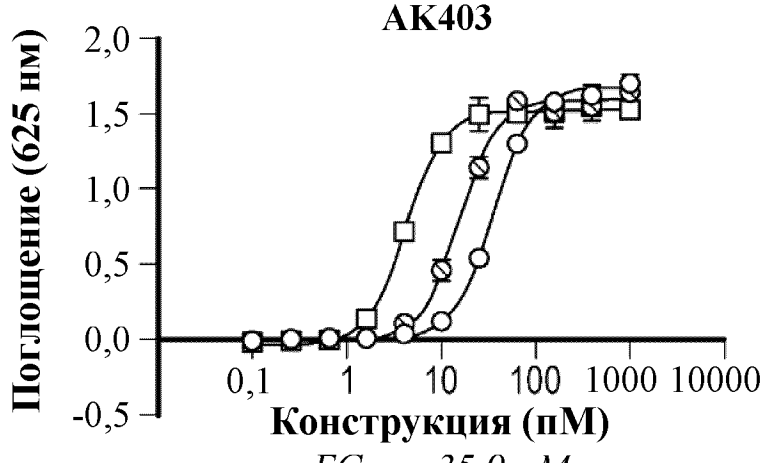
EC_{50} = *13,6 nM*

ФИГ. 50A



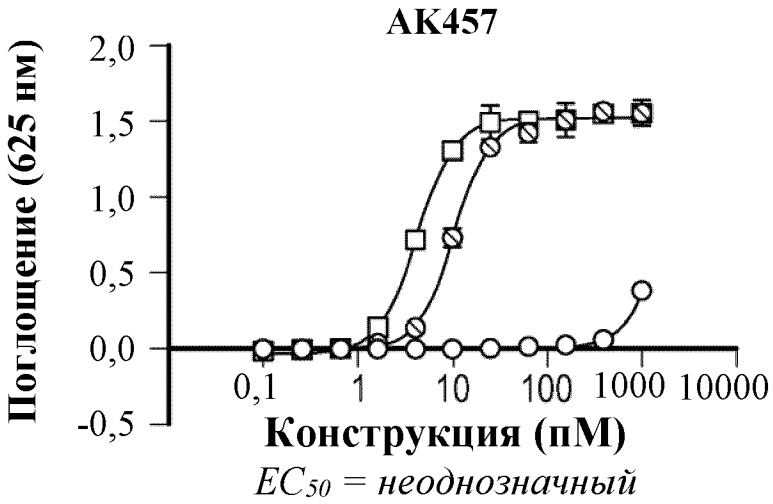
EC_{50} = *42,6 nM*

ФИГ. 50B



EC_{50} = *35,9 nM*

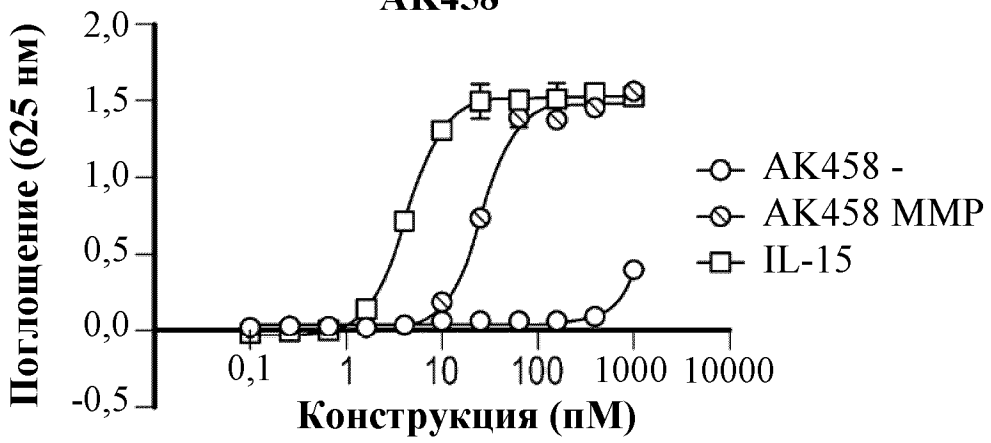
ФИГ. 50C



EC_{50} = неоднозначный

ФИГ. 50D

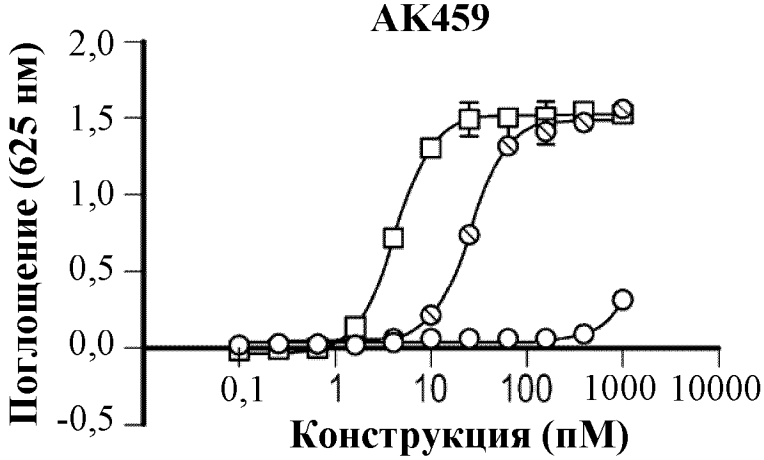
AK458



EC_{50} = неоднозначный

ФИГ. 51A

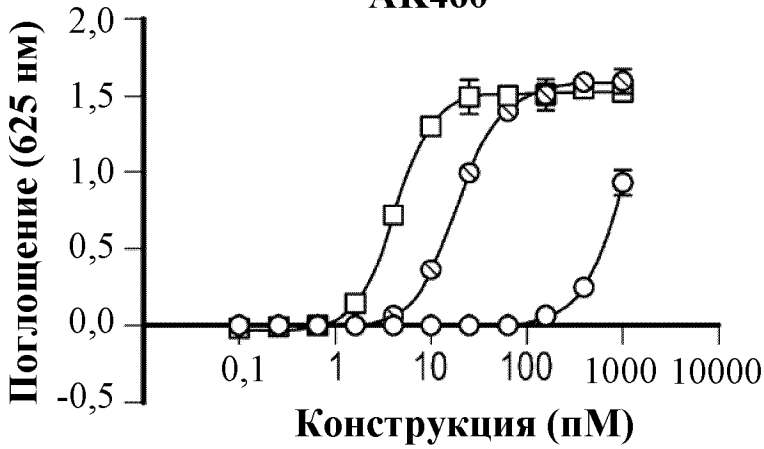
AK459



EC_{50} = неоднозначный

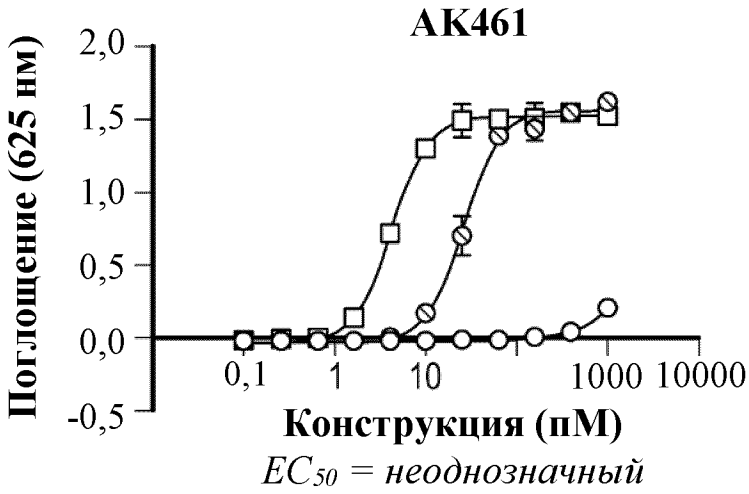
ФИГ. 51B

AK460



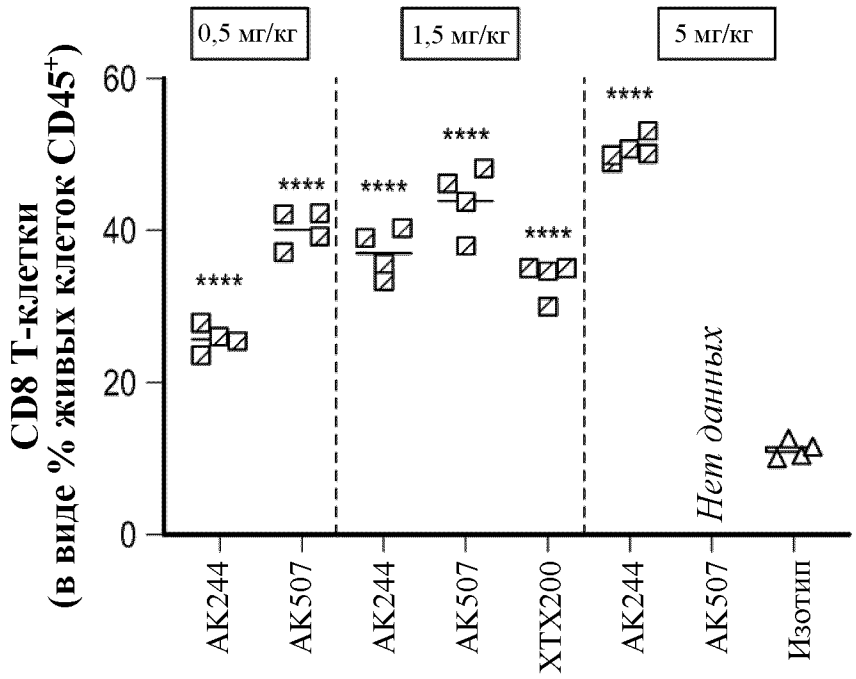
EC_{50} = 1270 nM

ФИГ. 51C

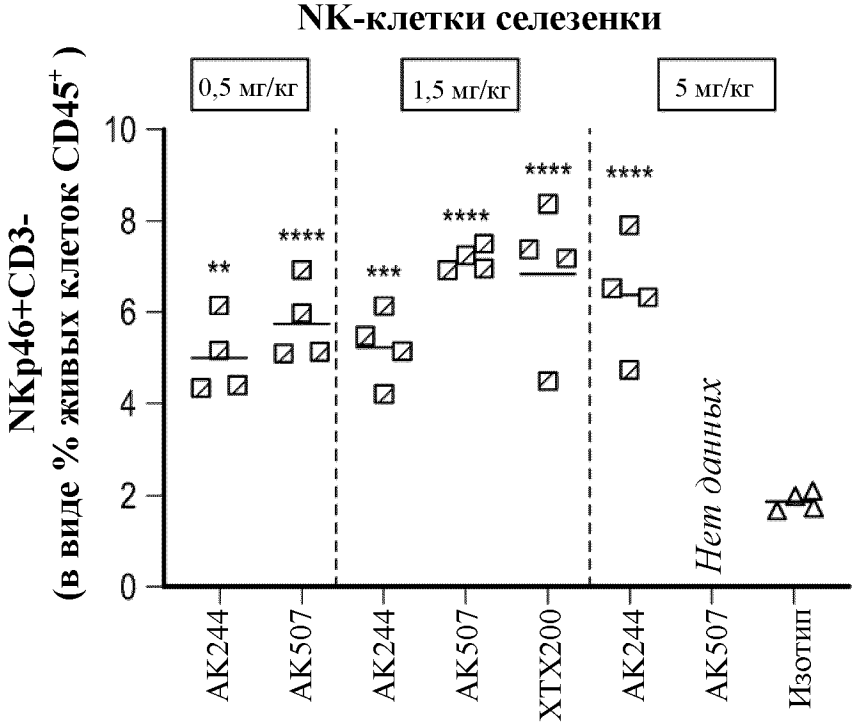


EC_{50} = неоднозначный

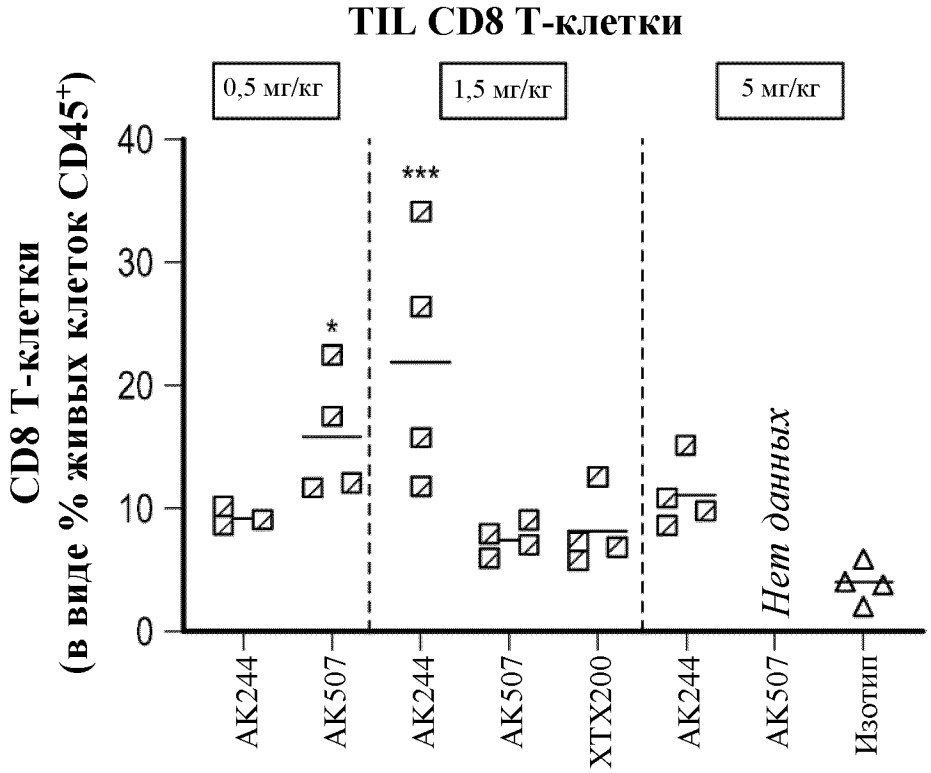
ФИГ. 51D



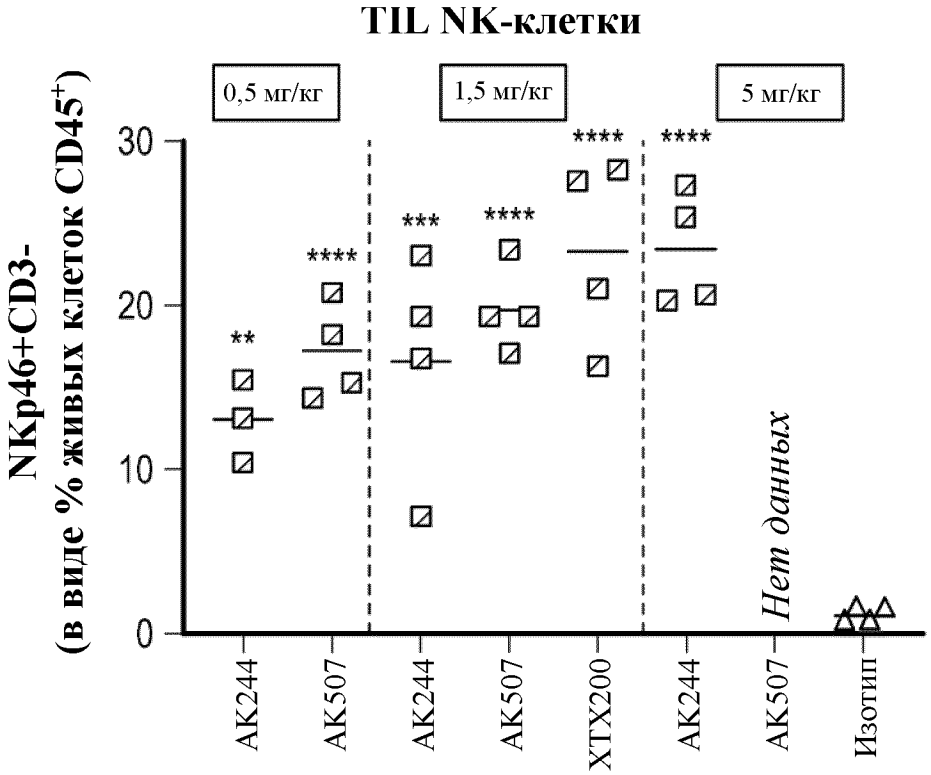
ФИГ. 52A



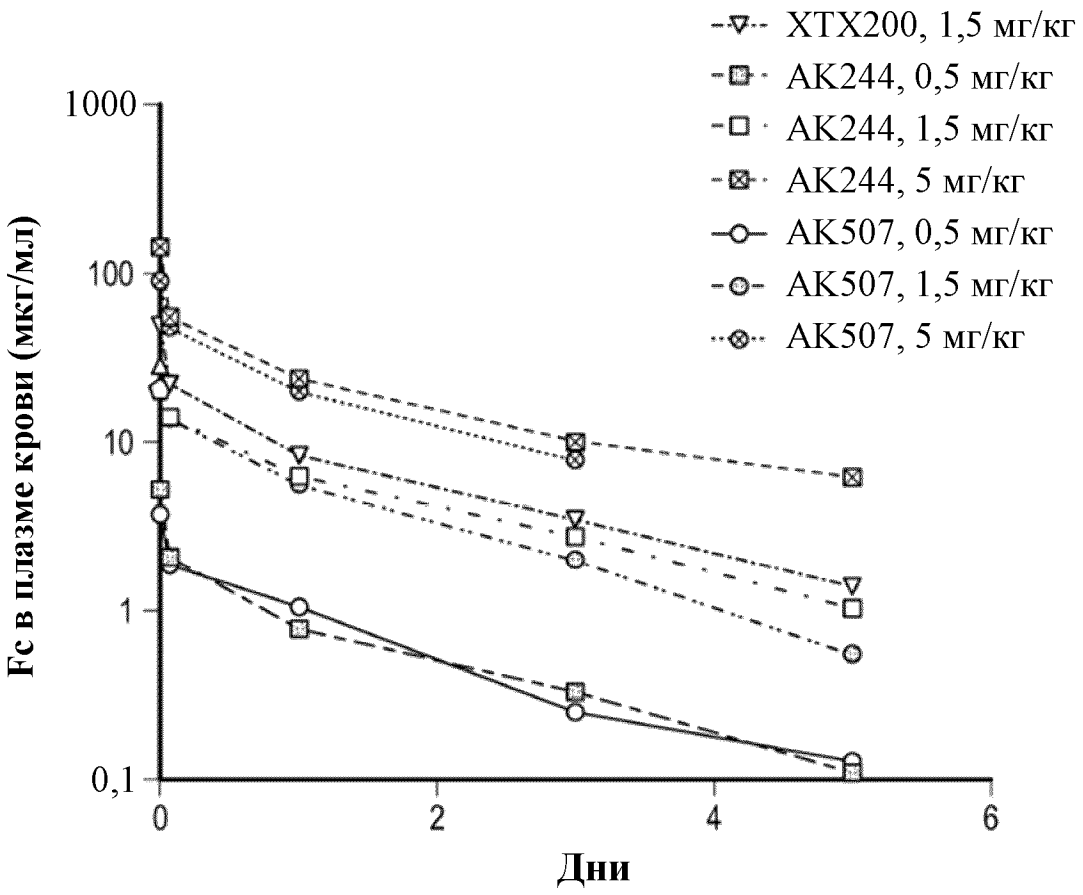
ФИГ. 52B



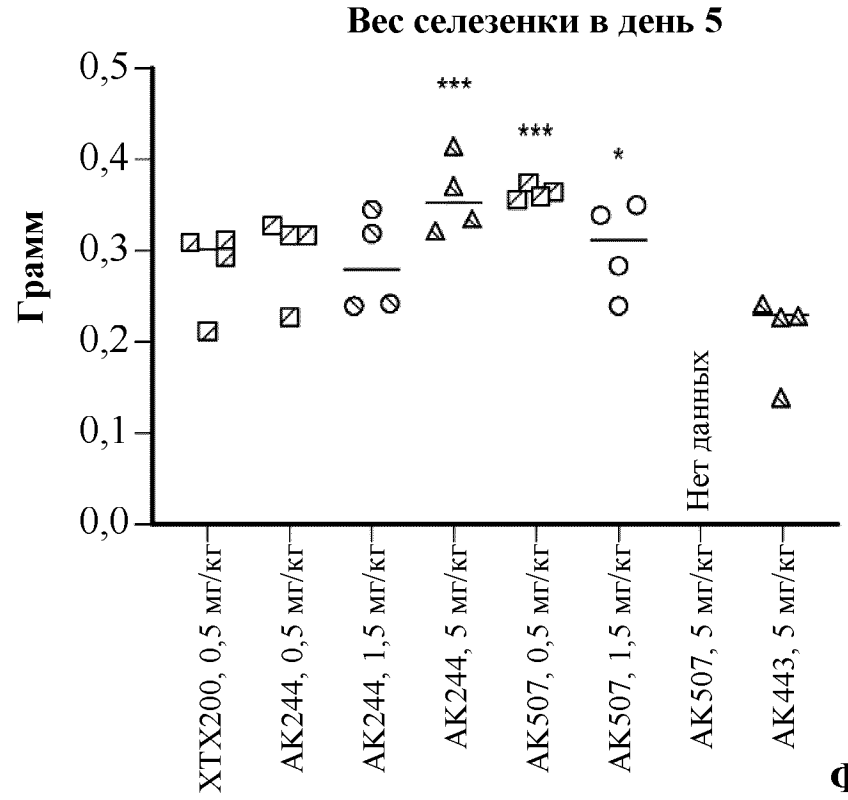
ФИГ. 52C



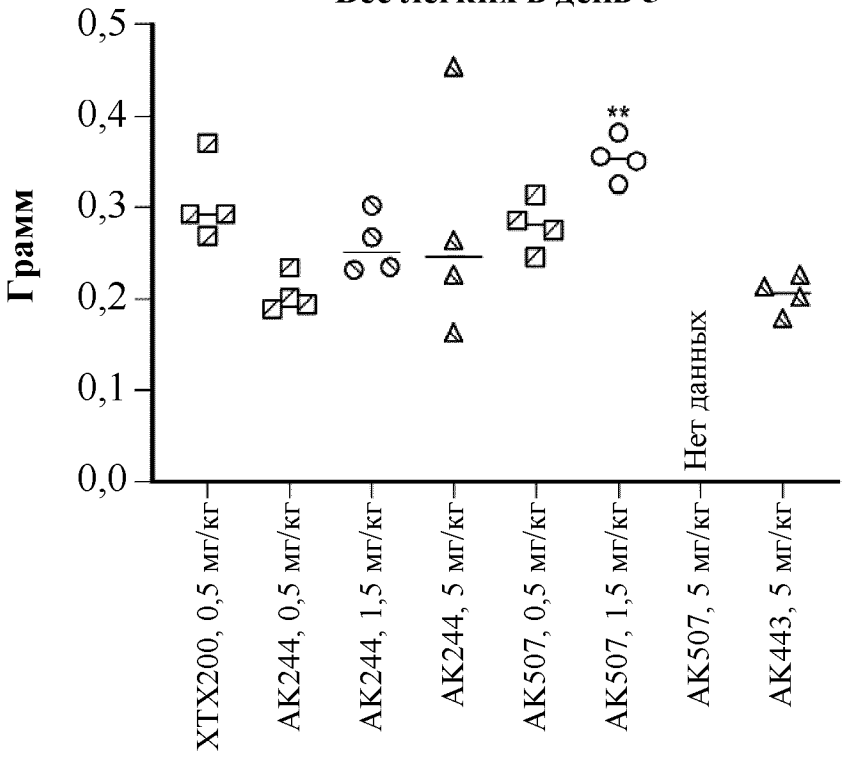
ФИГ. 52D


XTX200, 1,5 мг/кг
AK244, 0,5 мг/кг
AK244, 1,5 мг/кг
AK244, 5 мг/кг
AK507, 0,5 мг/кг
AK507, 1,5 мг/кг
AK507, 5 мг/кг
1000
100
10
1
0,1
Fc в плазме крови (мкг/мл)
0
2
4
6
Дни

ФИГ. 53



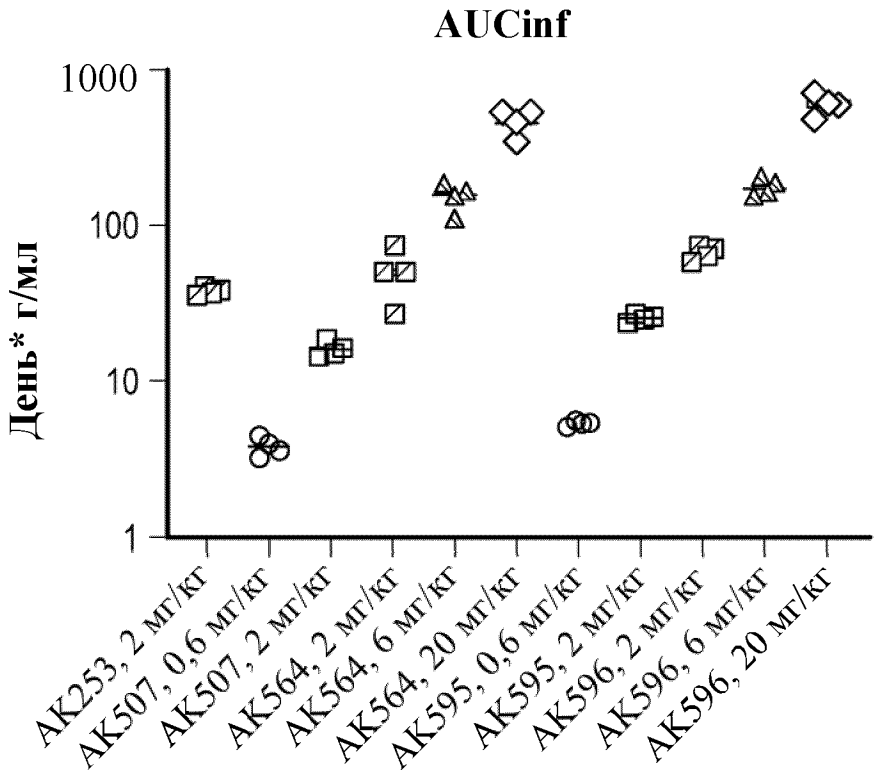
ФИГ. 54A



ФИГ. 54B

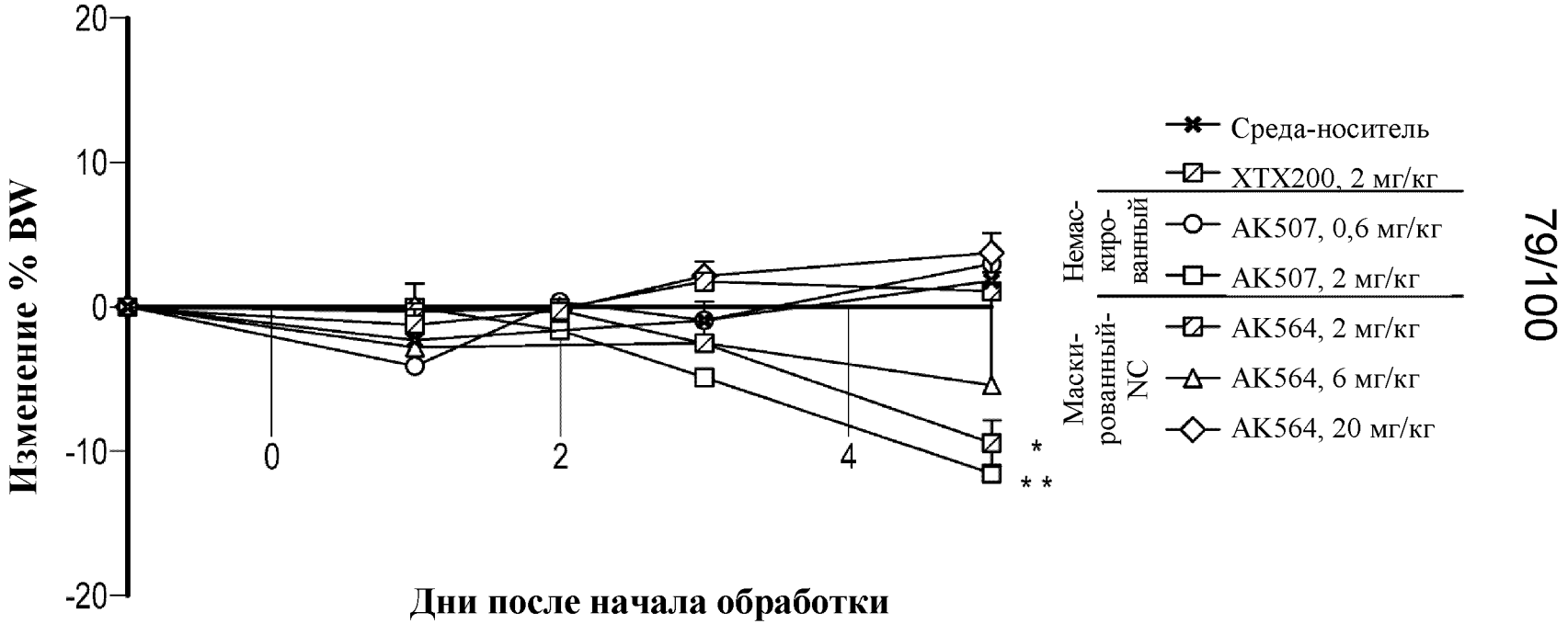


ФИГ. 55A



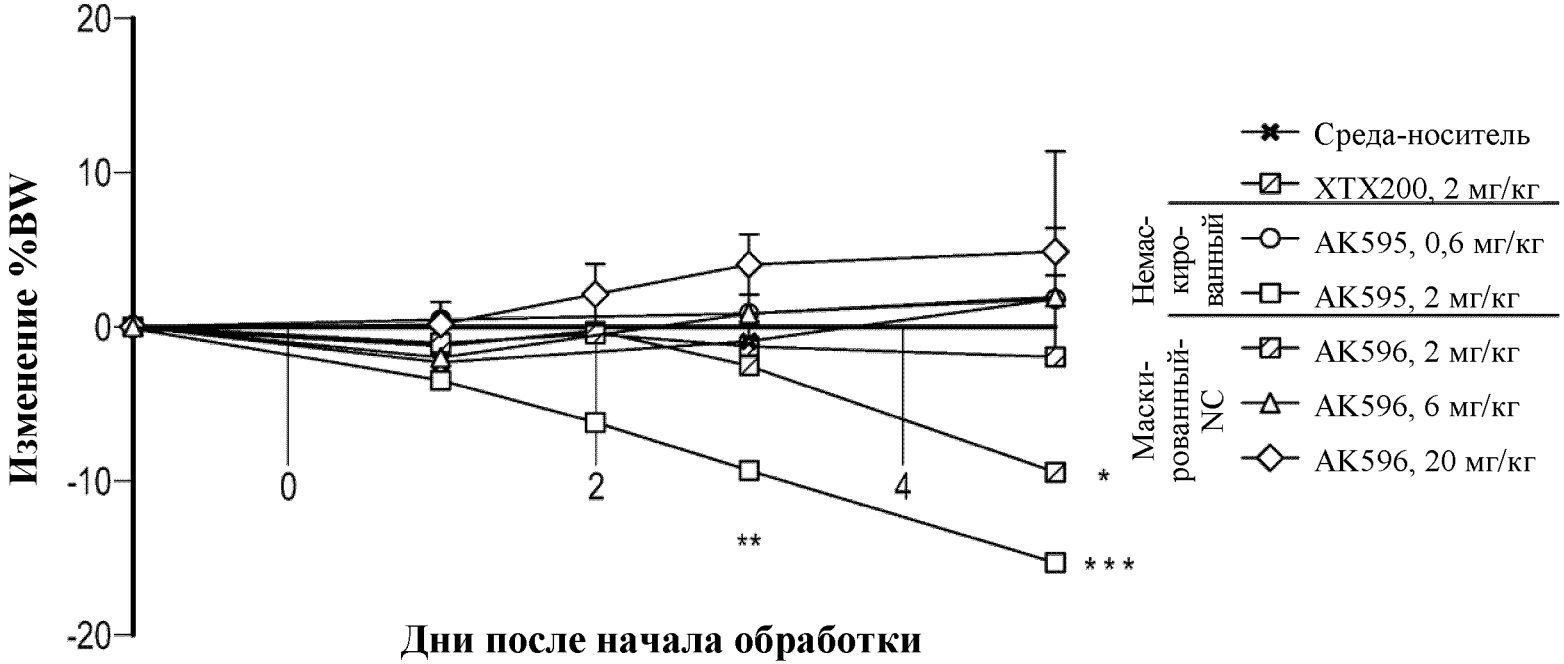
ФИГ. 55B

WTIL-15 + sushi WT



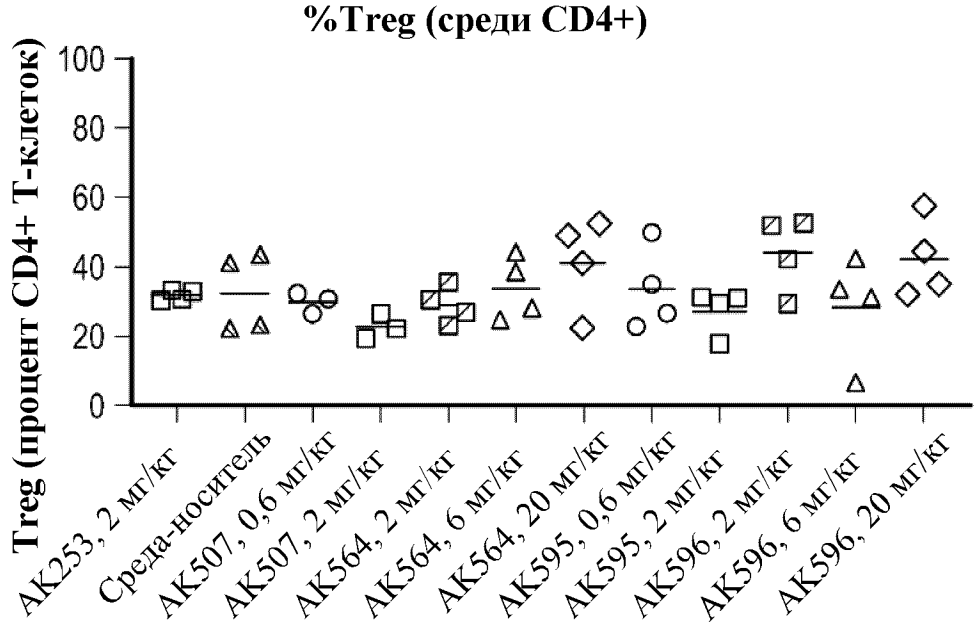
ФИГ. 56A

N71Q IL-15 + sushi WT

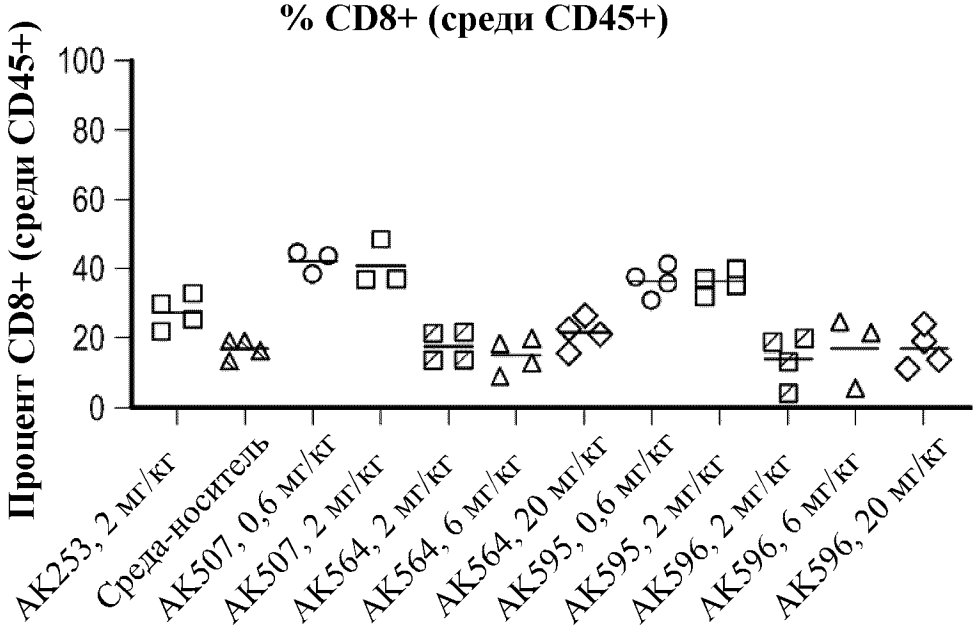


Дни после начала обработки

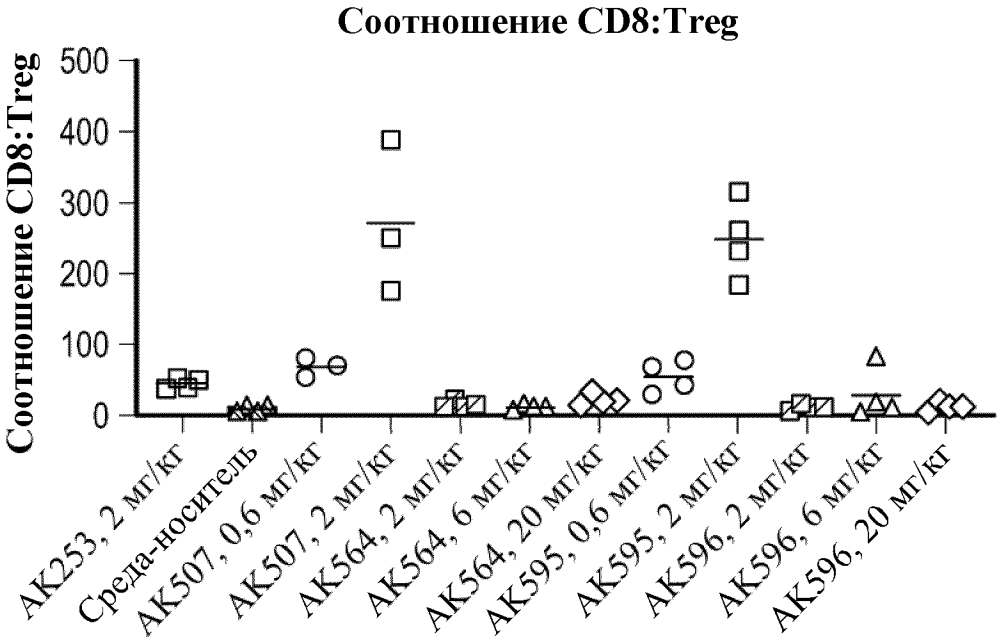
ФИГ. 56B



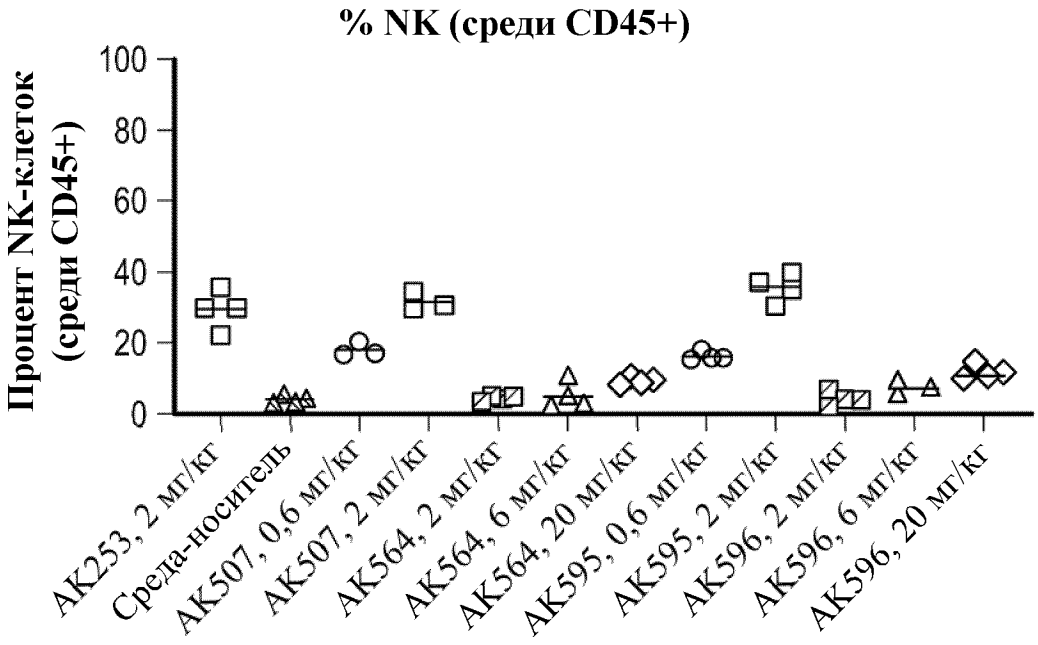
ФИГ. 57A



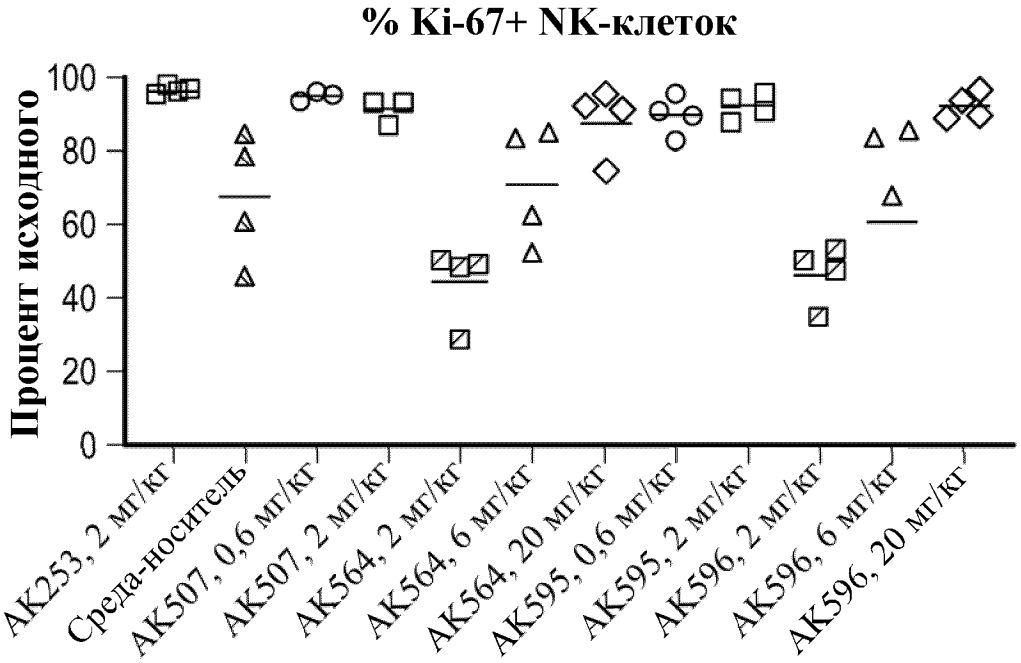
ФИГ. 57B


Соотношение CD8:Treg
Соотношение CD8:Treg
500
400
300
200
100
0
АК253, 2 мг/кг
Среда-носитель
АК507, 0,6 мг/кг
АК507, 2 мг/кг
АК564, 2 мг/кг
АК564, 6 мг/кг
АК564, 20 мг/кг
АК595, 0,6 мг/кг
АК595, 2 мг/кг
АК596, 2 мг/кг
АК596, 6 мг/кг
АК596, 20 мг/кг

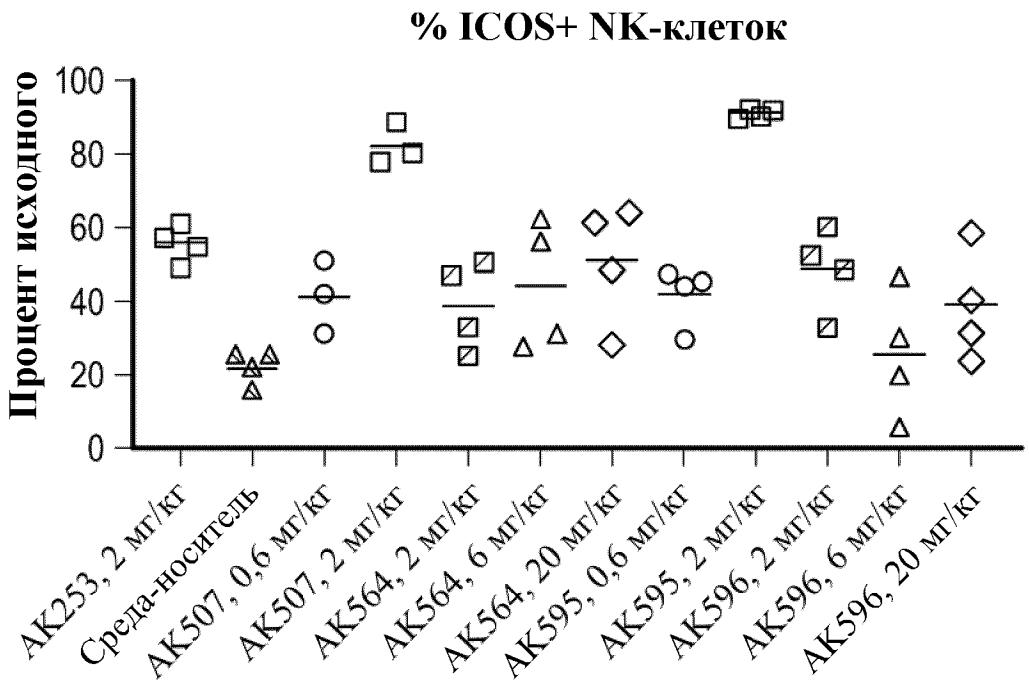
ФИГ. 58


% NK (среди CD45+)
Процент NK-клеток (среди CD45+)
100
80
60
40
20
0
АК253, 2 мг/кг
Среда-носитель
АК507, 0,6 мг/кг
АК507, 2 мг/кг
АК564, 2 мг/кг
АК564, 6 мг/кг
АК564, 20 мг/кг
АК595, 0,6 мг/кг
АК595, 2 мг/кг
АК596, 2 мг/кг
АК596, 6 мг/кг
АК596, 20 мг/кг

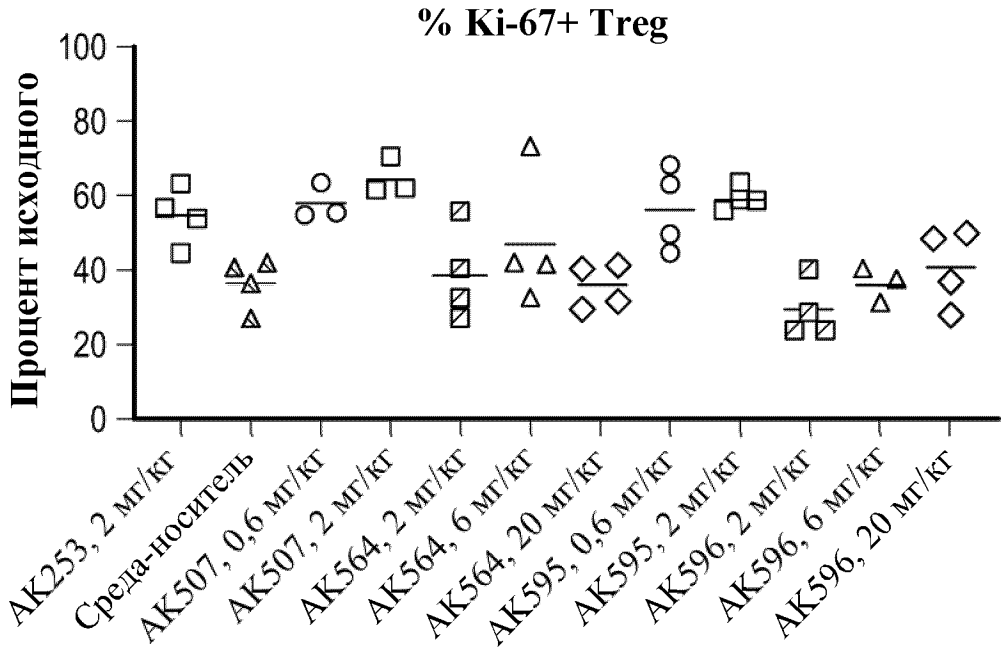
ФИГ. 59



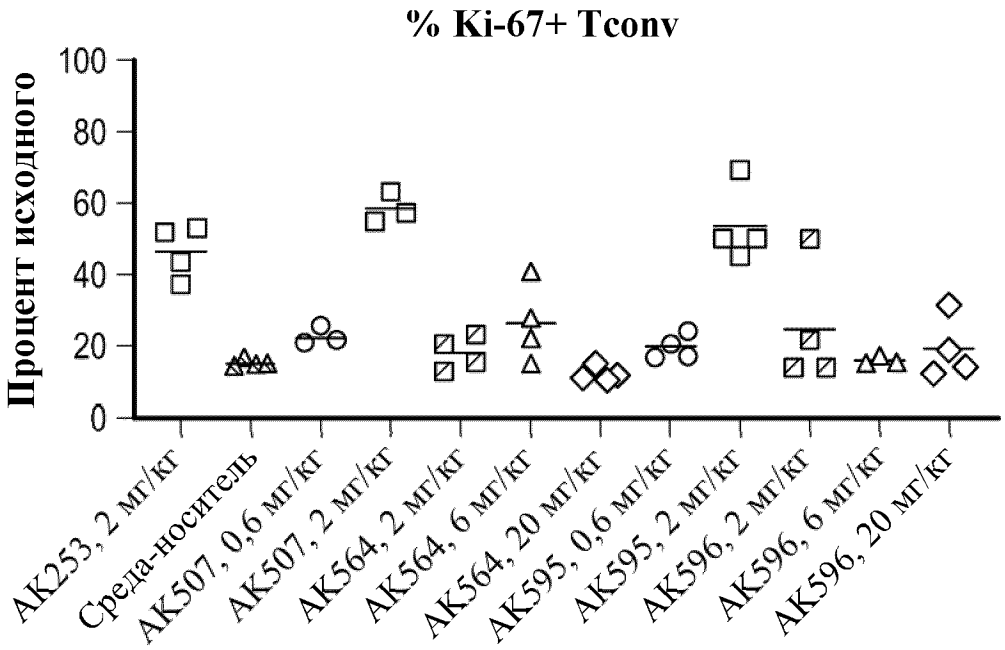
ФИГ. 60A



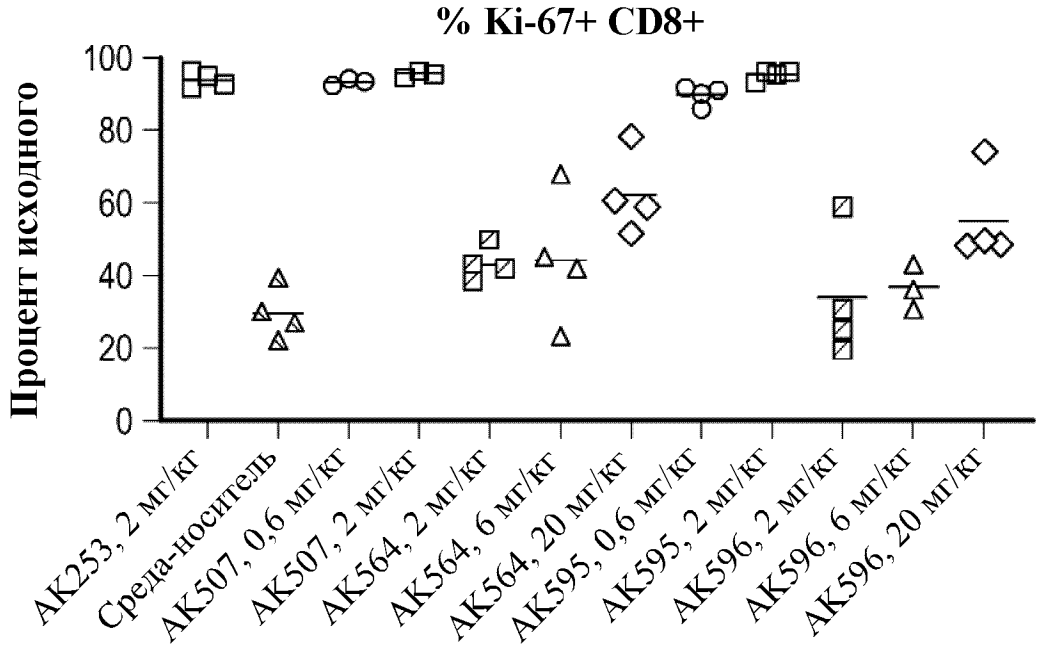
ФИГ. 60B



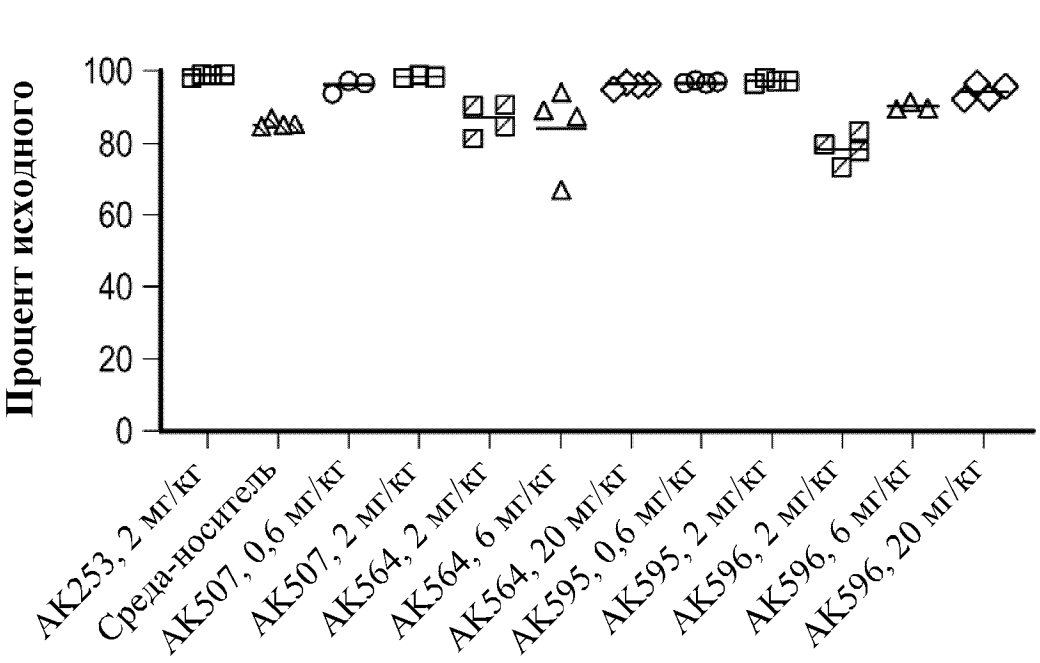
ФИГ. 61A



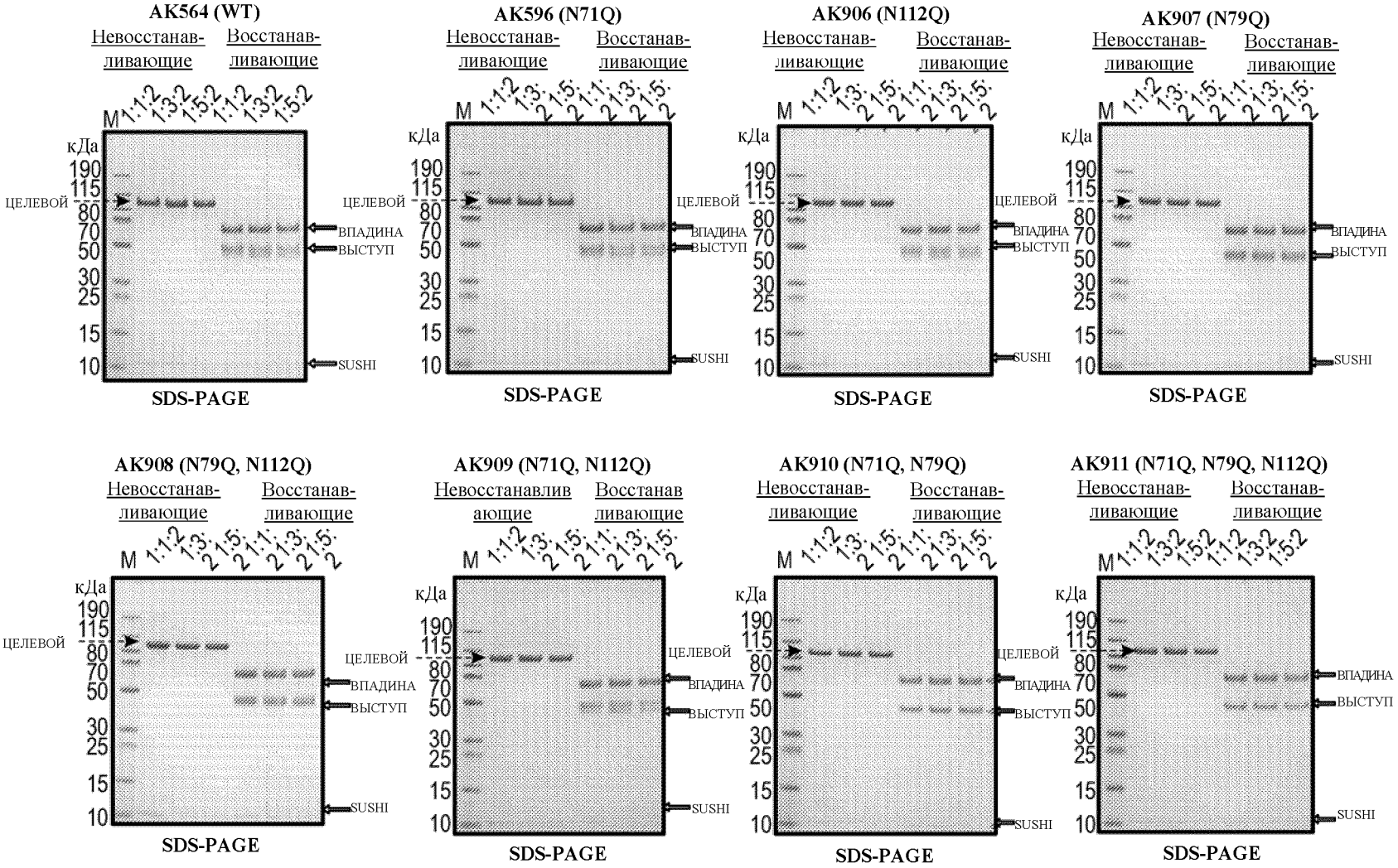
ФИГ. 61B



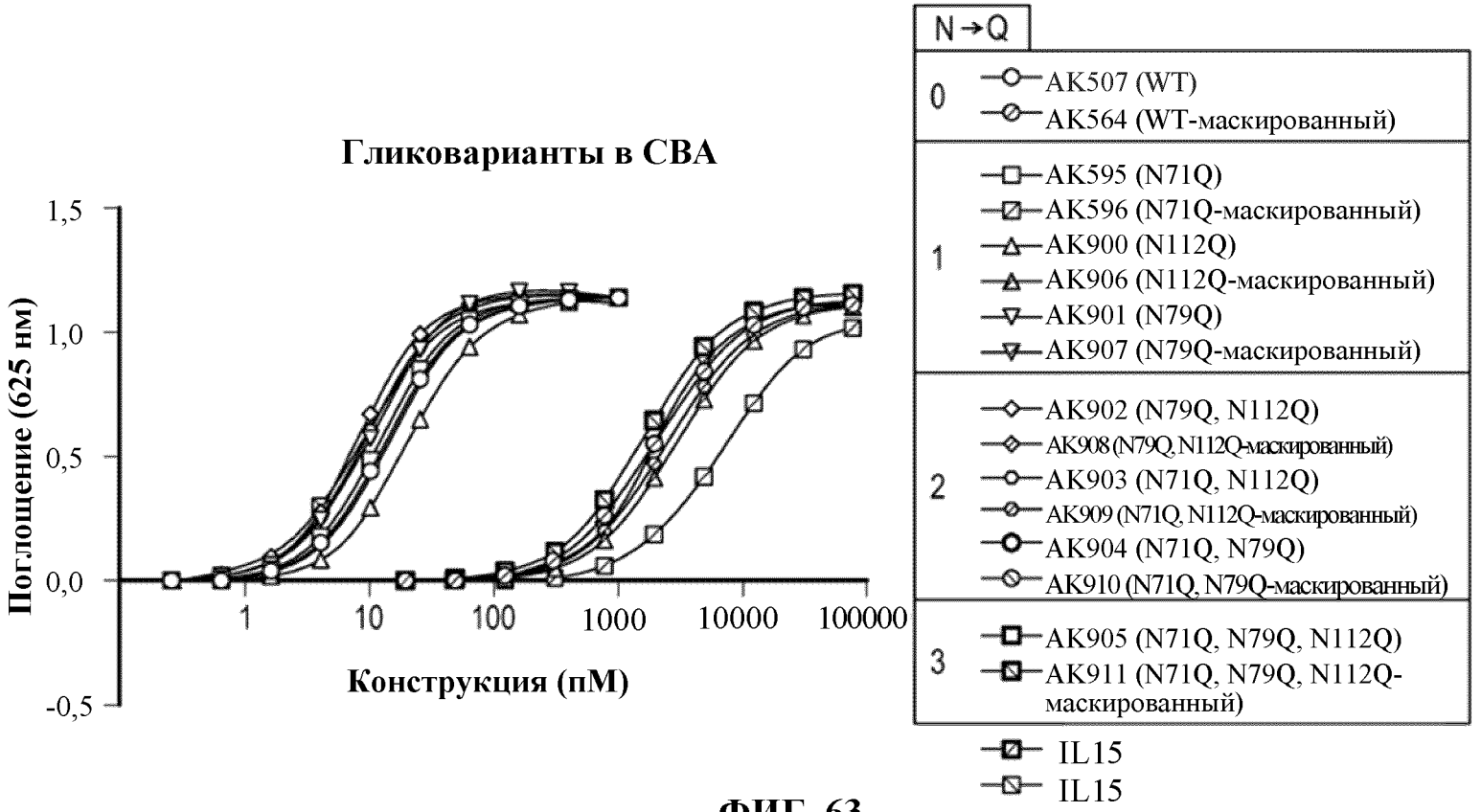
ФИГ. 61C



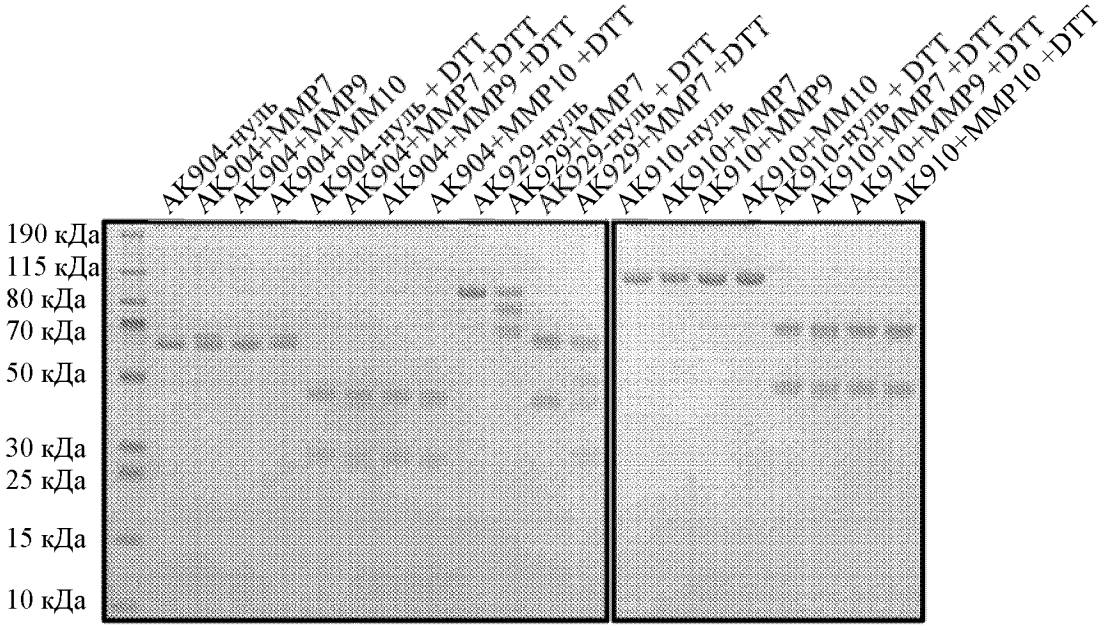
ФИГ. 61D


AK564 (WT)
AK596 (N71Q)
AK906 (N112Q)
AK907 (N79Q)
AK908 (N79Q, N112Q)
AK909 (N71Q, N112Q)
AK910 (N71Q, N79Q)
AK911 (N71Q, N79Q, N112Q)
Невосстанав-ливающие
Восстанав-ливающие
Невосстанавлив ающие
M
1:1:2
1:3:2
1:5:2
2:1:1
2:1:3
2:1:5
кДа
190
115
80
70
50
30
25
15
10
ЦЕЛЕВОЙ
ВПАДИНА
ВЫСТУП
SUSHI
SDS-PAGE

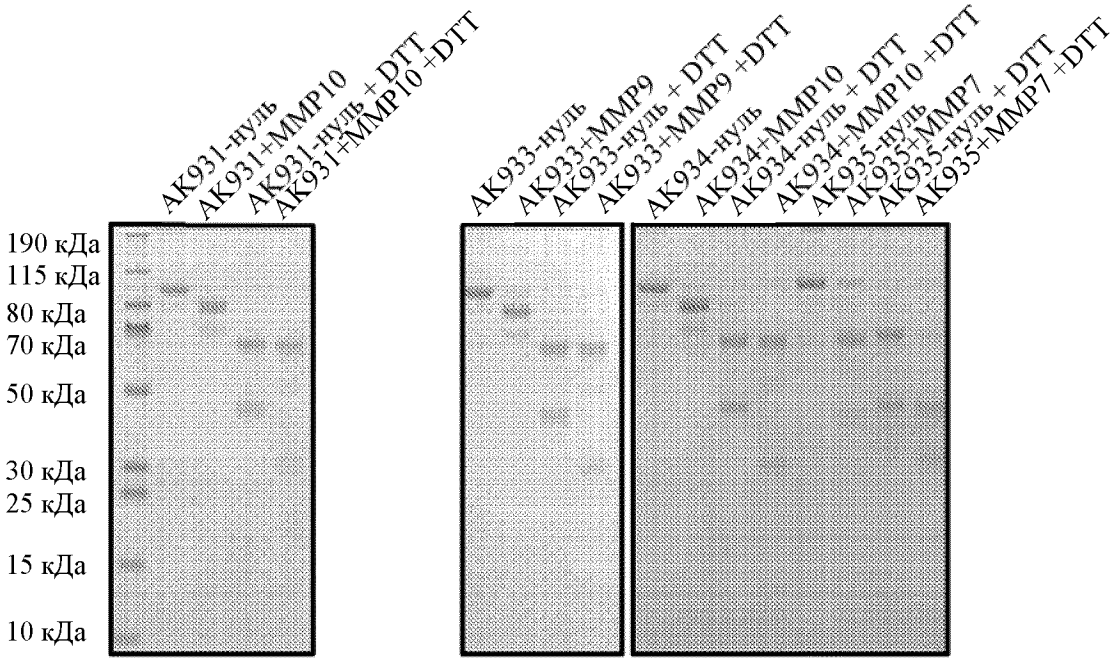
ФИГ. 62


Гликовариант в СВА
Поглощение (625 нм)
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
1
10
100
1000
10000
100000
Конструкция (пМ)
N→Q
0
AK507 (WT)
AK564 (WT-маскированный)
1
AK595 (N71Q)
AK596 (N71Q-маскированный)
AK900 (N112Q)
AK906 (N112Q-маскированный)
AK901 (N79Q)
AK907 (N79Q-маскированный)
2
AK902 (N79Q, N112Q)
AK908 (N79Q, N112Q-маскированный)
AK903 (N71Q, N112Q)
AK909 (N71Q, N112Q-маскированный)
AK904 (N71Q, N79Q)
AK910 (N71Q, N79Q-маскированный)
3
AK905 (N71Q, N79Q, N112Q)
AK911 (N71Q, N79Q, N112Q-маскированный)
IL15
IL15

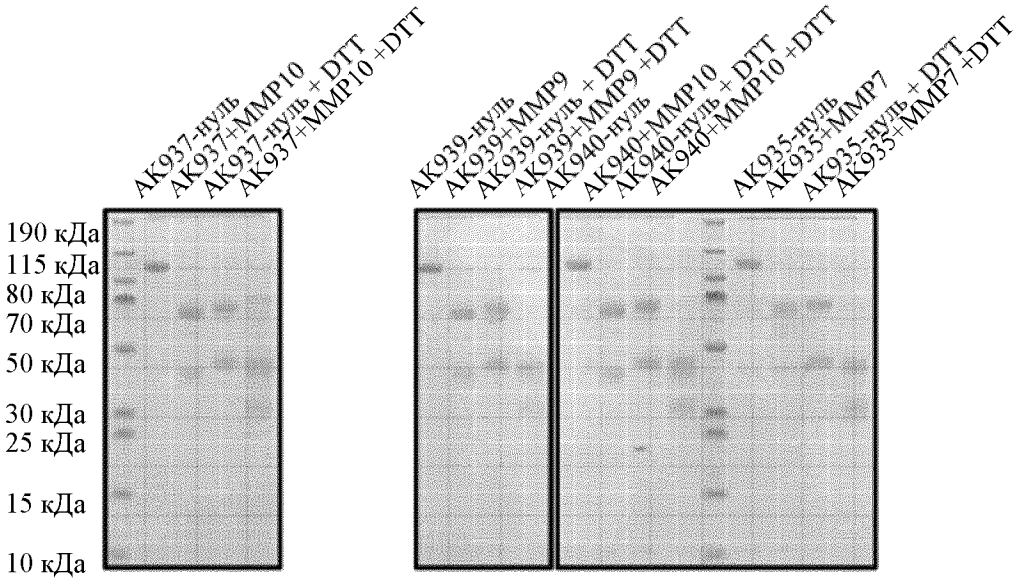
ФИГ. 63



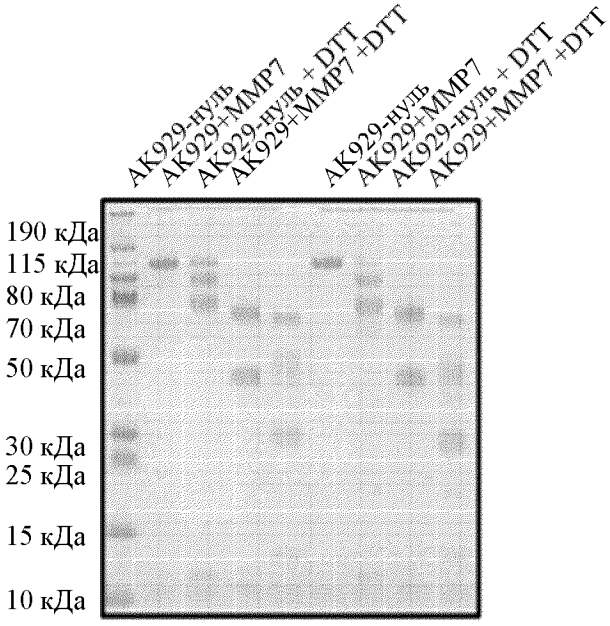
ФИГ. 64А



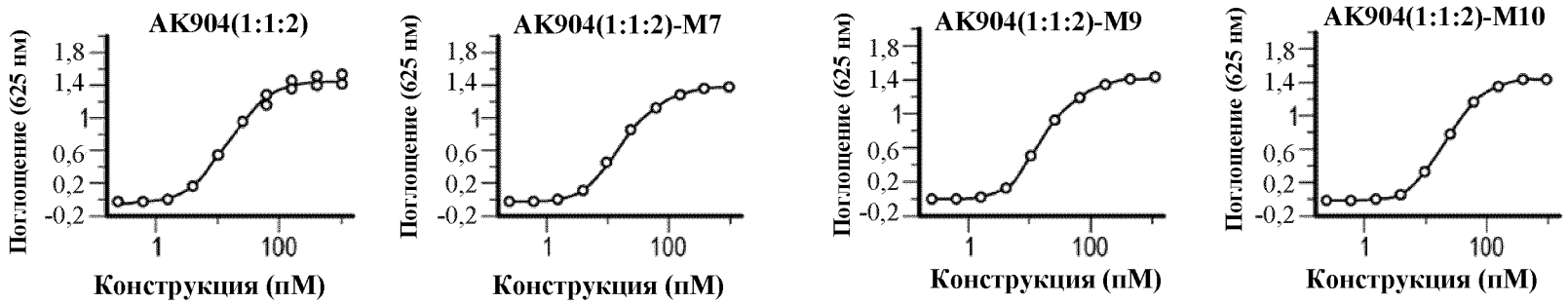
ФИГ. 64В



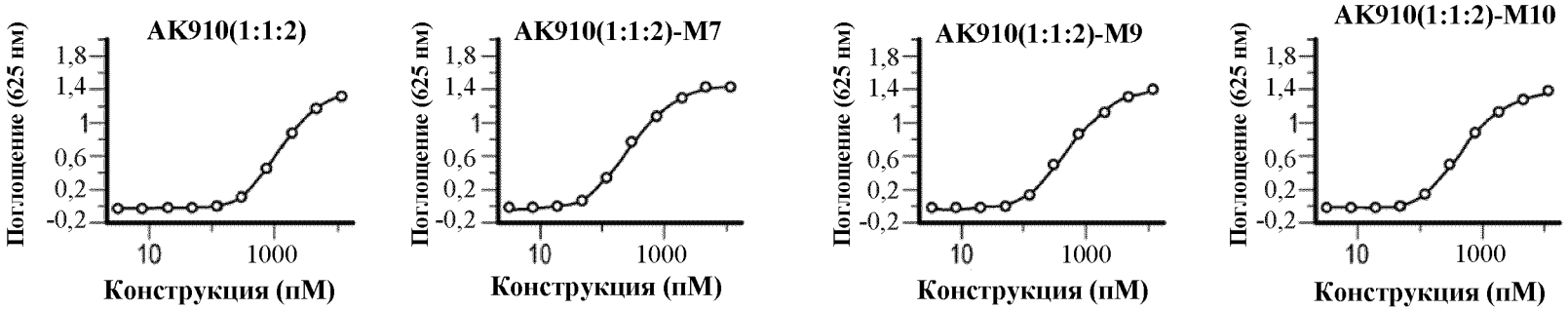
ФИГ. 64C



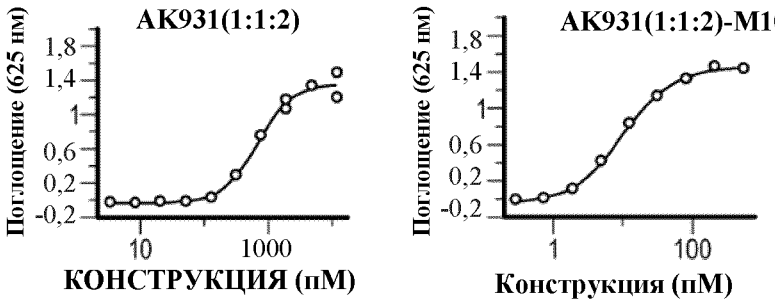
ФИГ. 64D



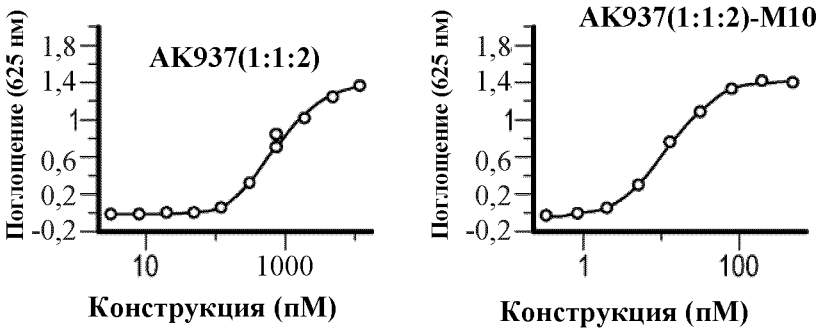
ФИГ. 65A (AK904)



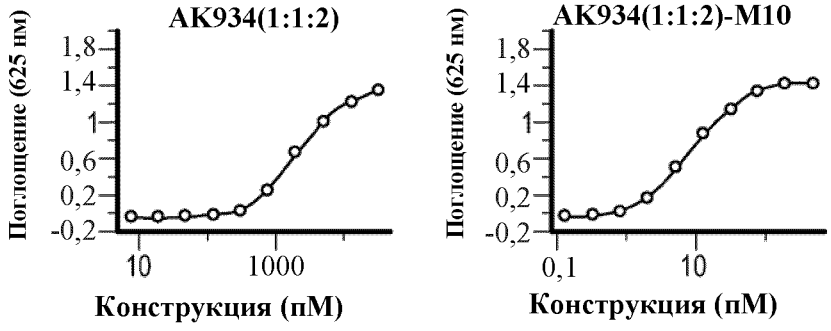
ФИГ. 65B (AK910)



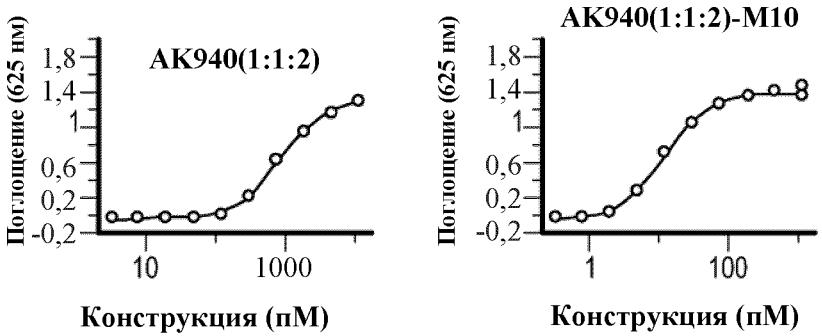
ФИГ. 65C (AK931)



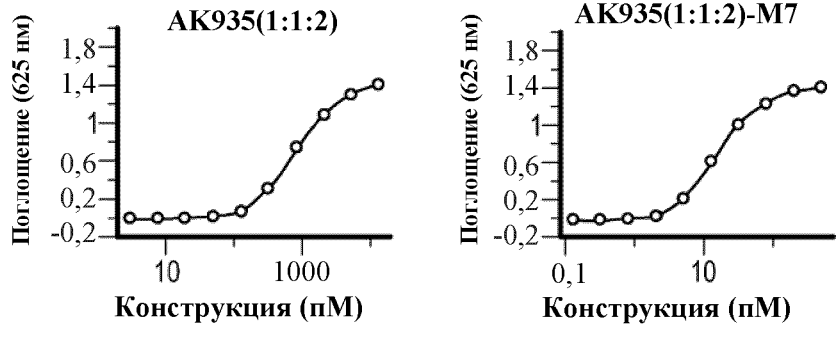
ФИГ. 65F (AK937)



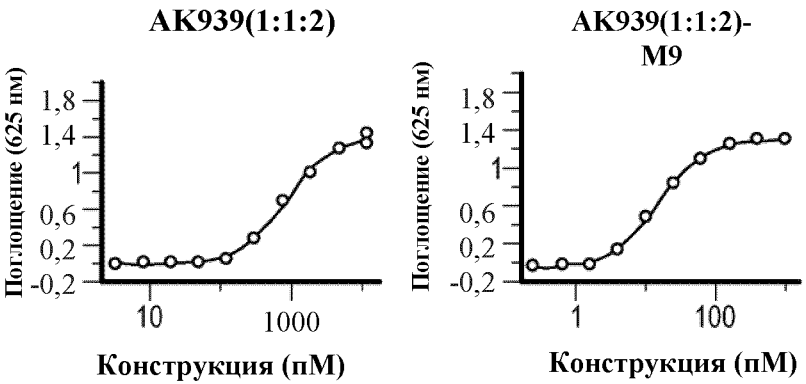
ФИГ. 65D (AK934)



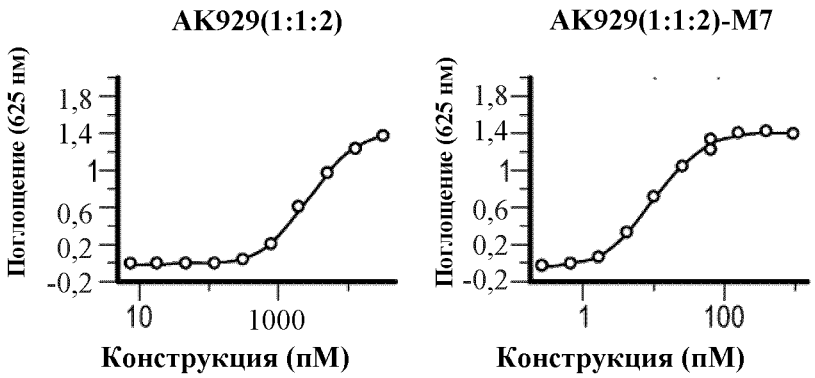
ФИГ. 65G (AK940)



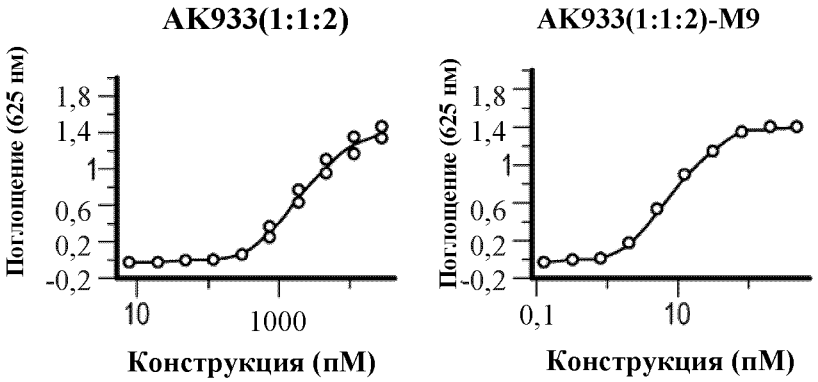
ФИГ. 65E (AK935)



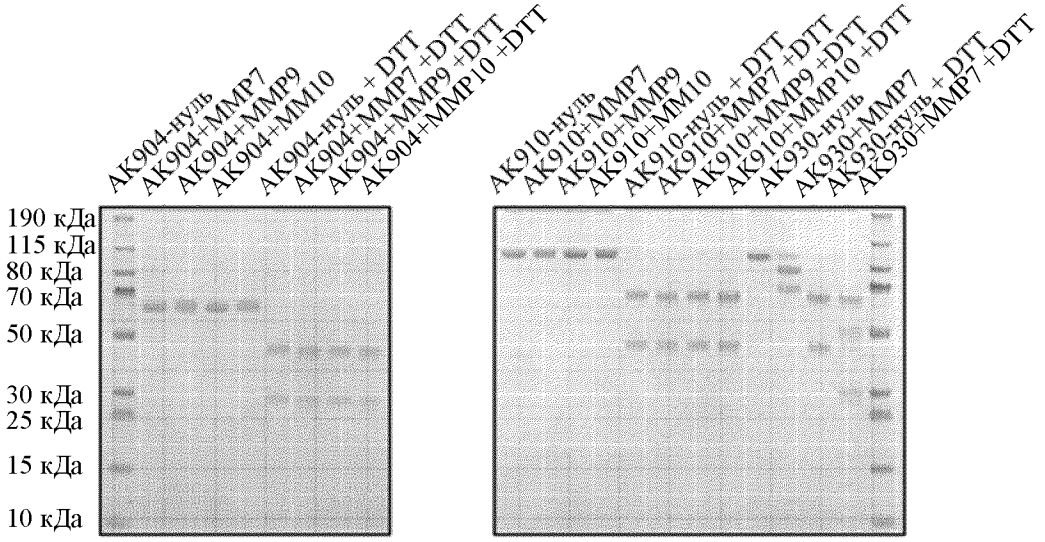
ФИГ. 65J (AK939)



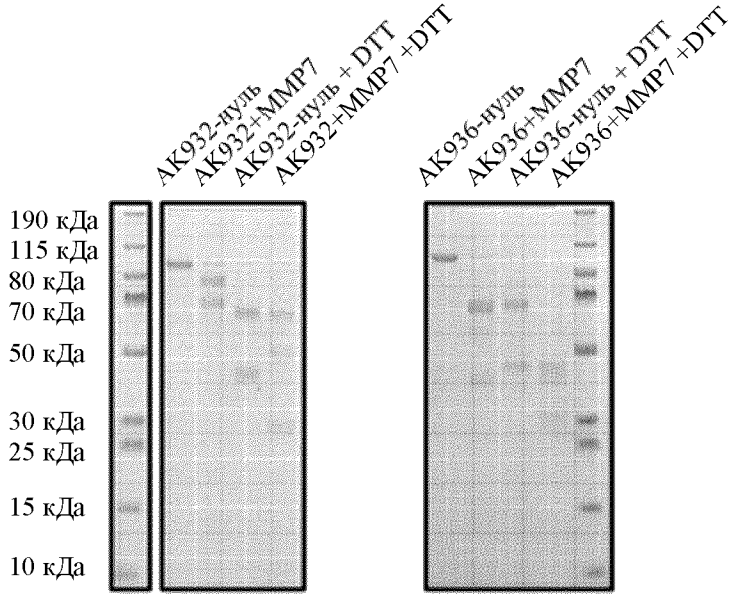
ФИГ. 65H (AK929)



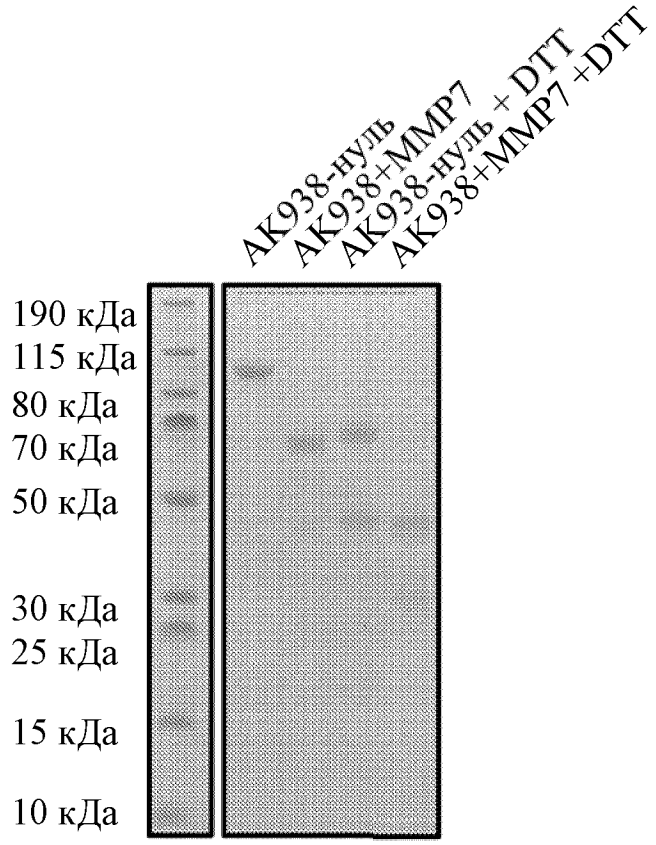
ФИГ. 65I (AK933)



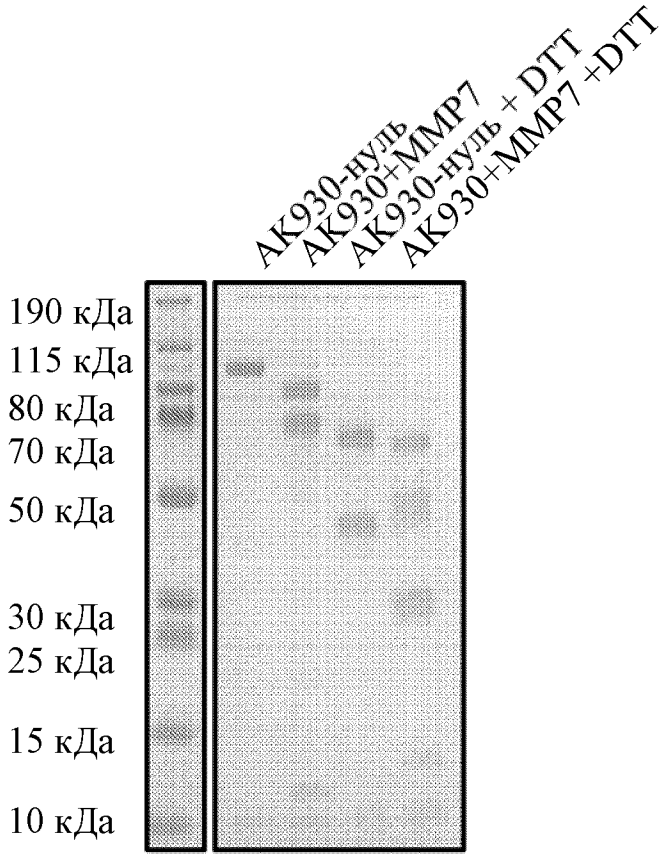
ФИГ. 66А



ФИГ. 66В

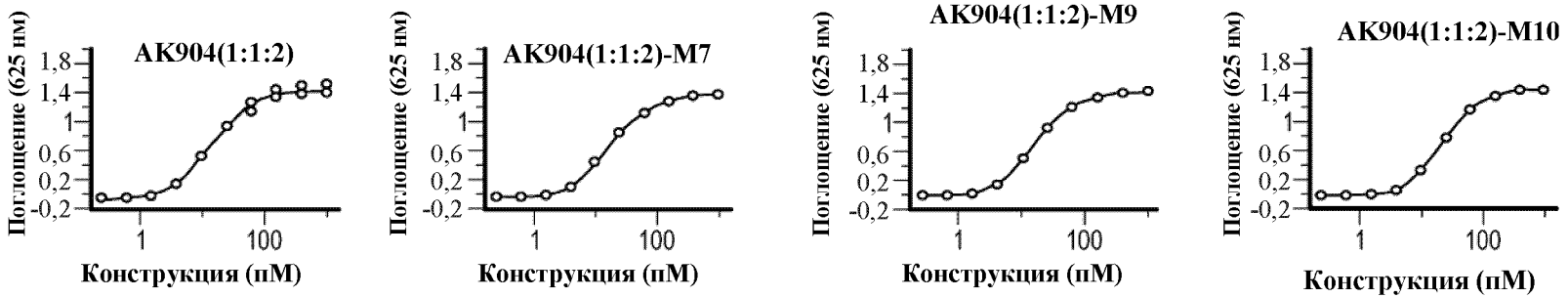


ФИГ. 66C

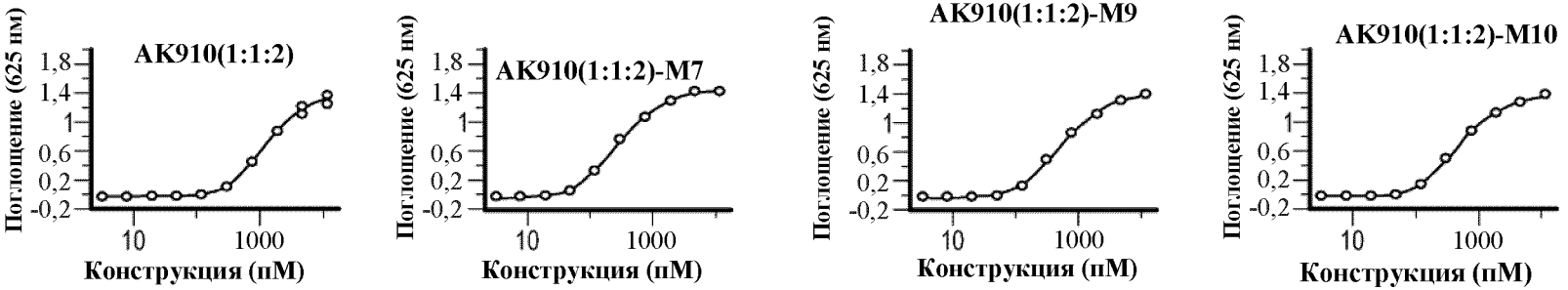


Процедуру расщепления конструкции осуществляли в течение 36 ч.

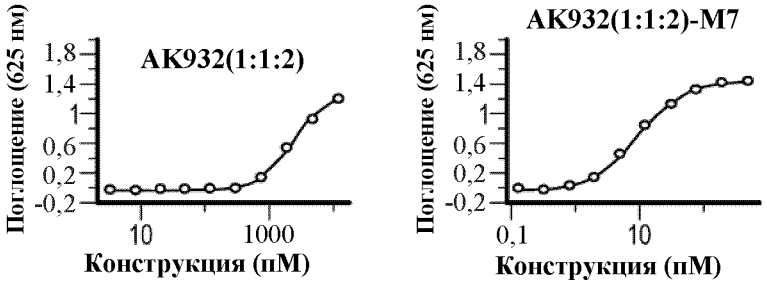
ФИГ. 66D



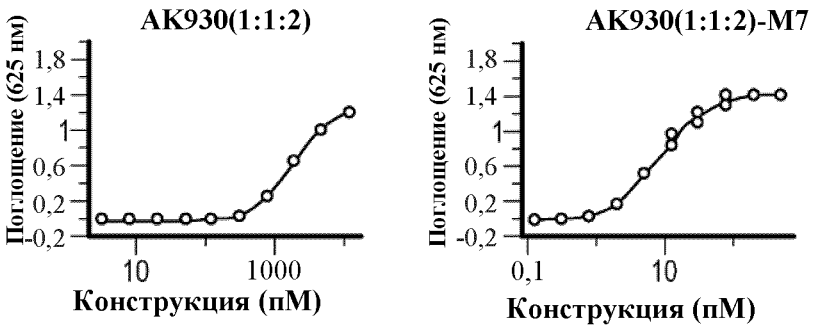
ФИГ. 67A (AK904)



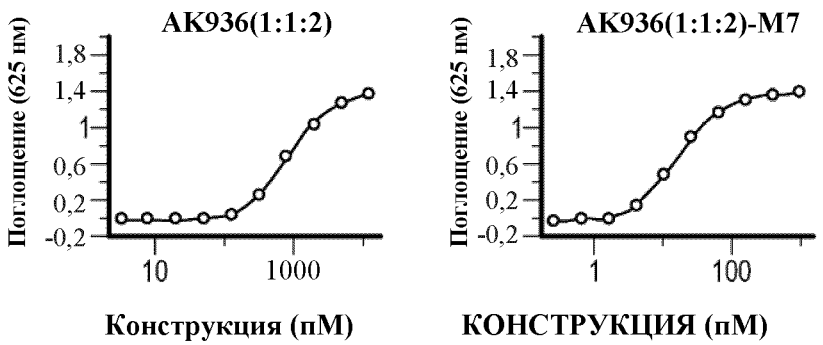
ФИГ. 67B (AK910)



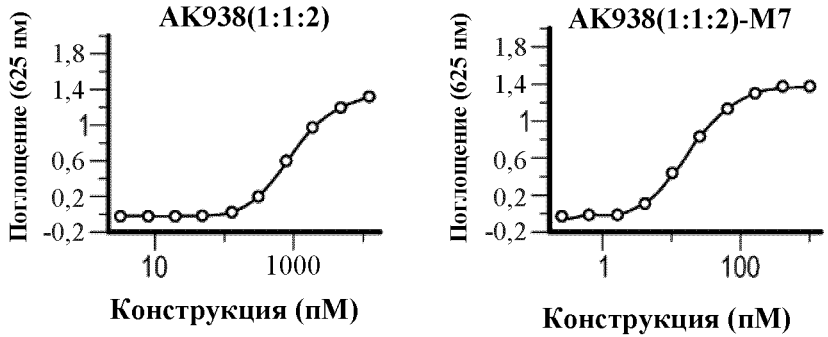
ФИГ. 67C (AK932)



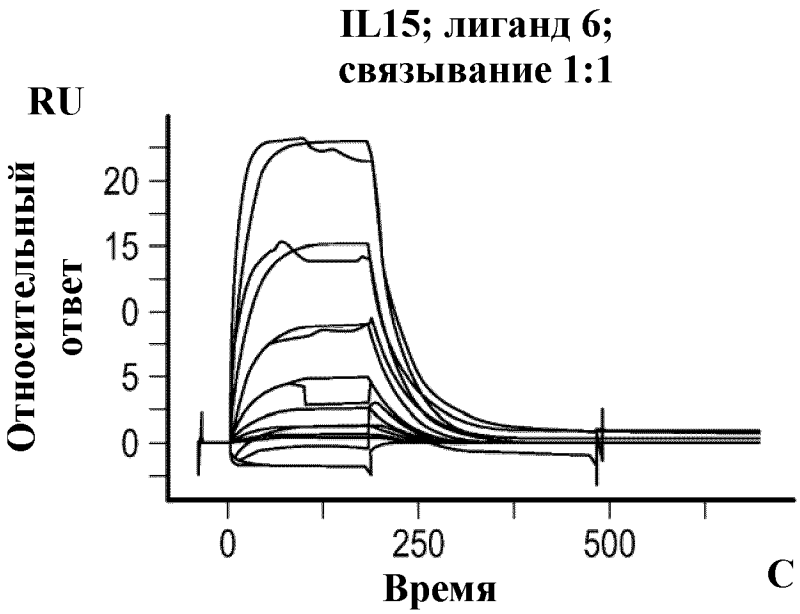
ФИГ. 67F (AK930)



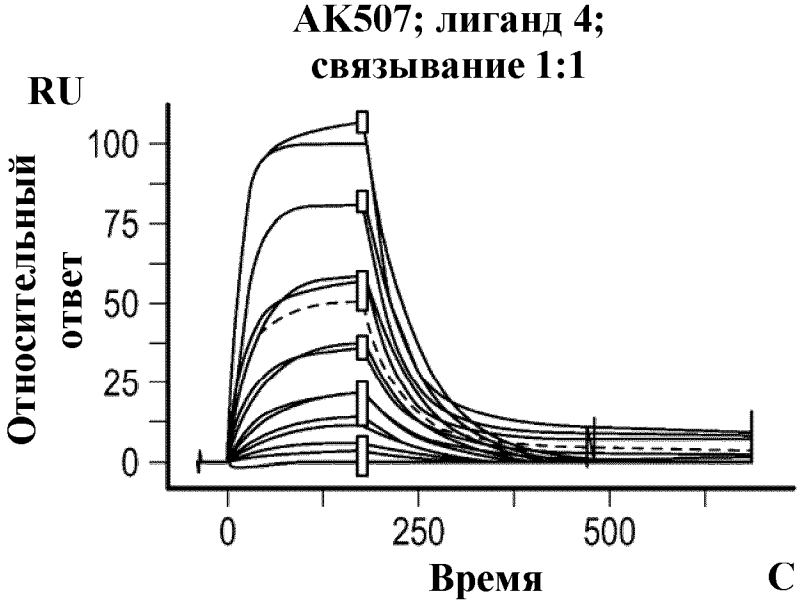
ФИГ. 67D (AK936)



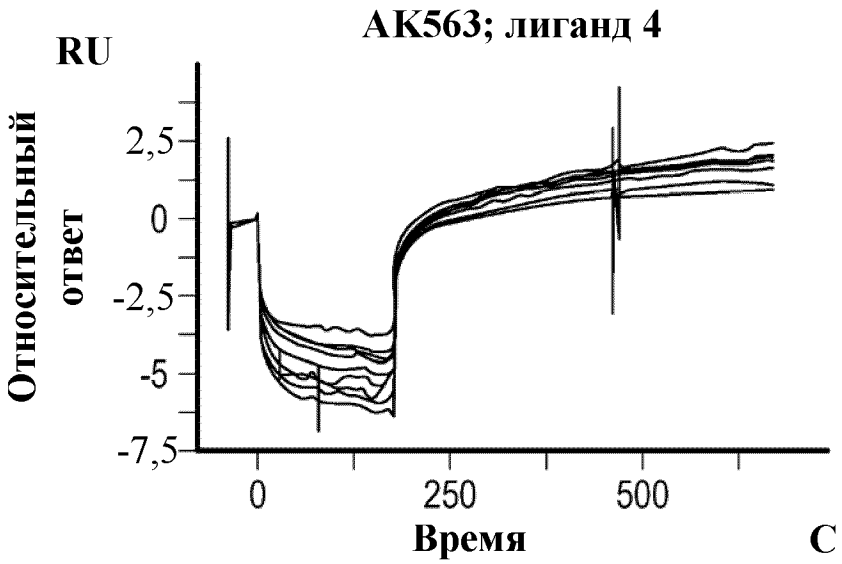
ФИГ. 67E (AK938)



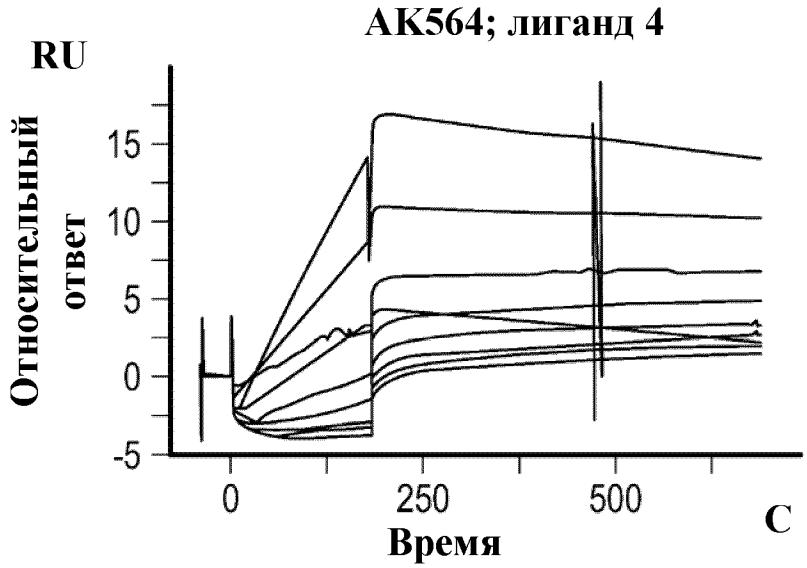
ФИГ. 68A



ФИГ. 68B

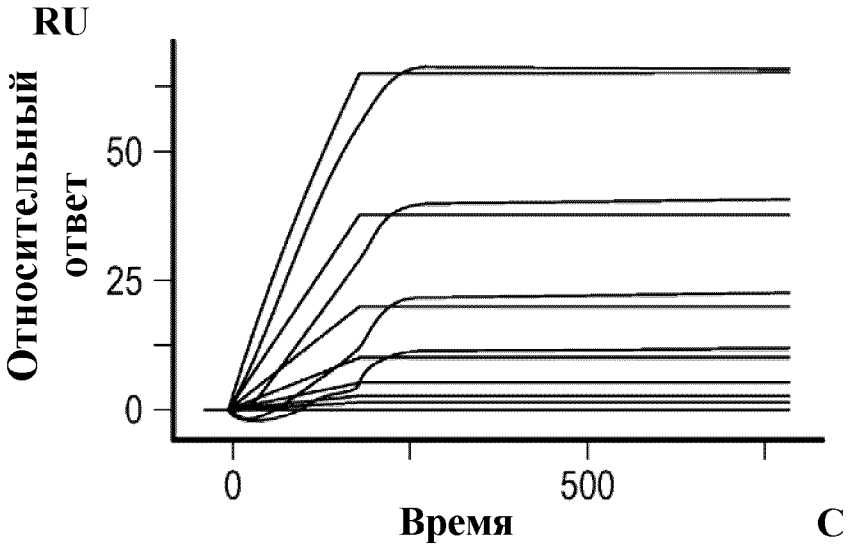


ФИГ. 68C



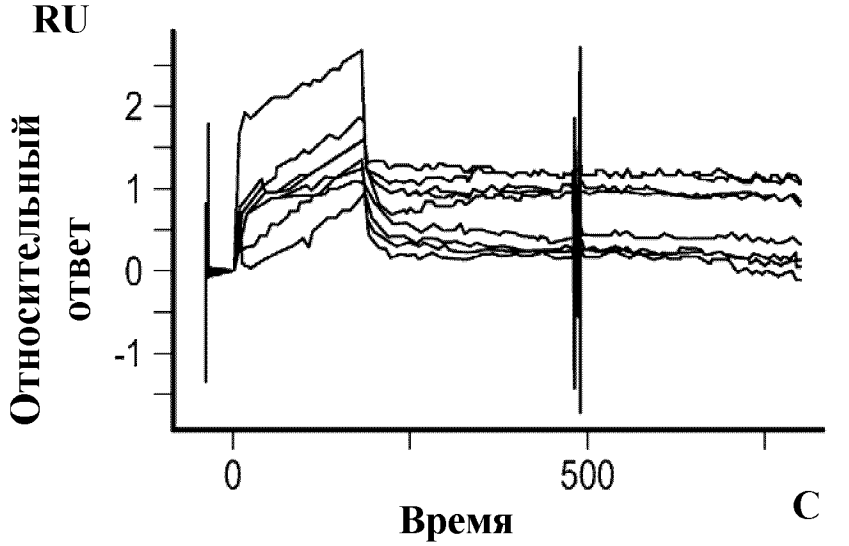
ФИГ. 68D

IL15; лиганд 2;
связывание 1:1

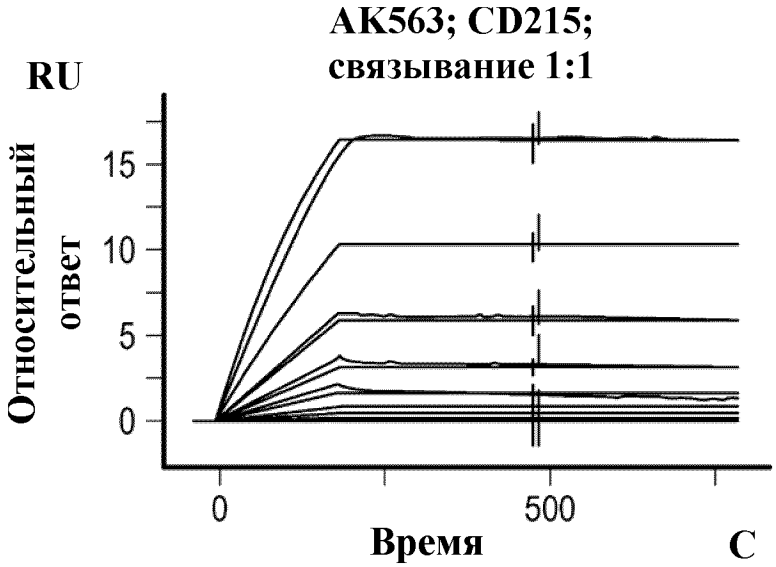


ФИГ. 69A

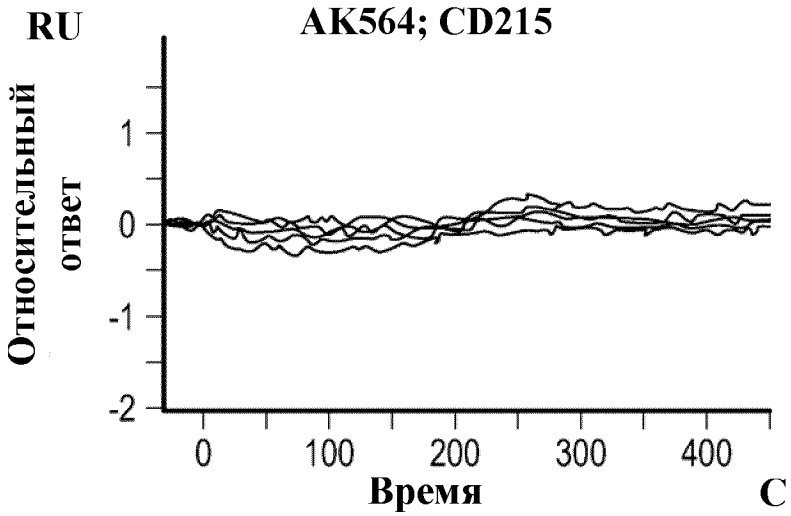
AK507; лиганд 1



ФИГ. 69B



ФИГ. 69C



ФИГ. 69D