(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390786 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.11

(22) Дата подачи заявки
2021.09.16

(51) Int. Cl. ***C07K 14/54*** (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)

(54) КОНСТРУКЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-15 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **PCT/CN2020/115594; PCT/CN2021/106481; PCT/CN2021/116077**
(32) **2020.09.16; 2021.07.15; 2021.09.01**
(33) **CN**
(86) **PCT/CN2021/118679**
(87) **WO 2022/057851 2022.03.24**

(71) Заявитель:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (KY)

(72) Изобретатель:
Луань Сюдон, Лю Сюэсон, Лэй Мин (CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В., Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Изобретение относится к конструкциям IL-15, фармацевтической композиции, содержащей указанные конструкции IL-15, и применению конструкций IL-15 или композиции для лечения заболевания, такого как рак, инфекционное заболевание или иммунное расстройство.

202390786 A1

202390786 A1

КОНСТРУКЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-15 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[001] В настоящем документе описаны конструкции интерлейкина 15 (IL15), а также способы применения для лечения рака.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] IL15 представляет собой цитокин, первоначально описанный как фактор роста Т-клеток. Цитокин принадлежит к семейству пучков из четырех α-спиралей, а его рецептор состоит из двух субъединиц (β- и γ-цепей IL-2R/IL-15R), ответственных за передачу сигнала. Эти рецепторы экспрессируются, например, на активированных Т-клетках и могут быть активированы пикомолярными концентрациями IL15.

[003] В качестве терапевтического средства IL15 демонстрирует перспективу в активации Т-клеток, особенно CD8+ Т-клеток, однако существуют проблемы с дозированием препарата из-за короткого периода полувыведения и быстрого клиренса молекулы. В настоящее время нет одобренных применений рекомбинантного IL-15, хотя несколько клинических испытаний продолжаются.

[004] Таким образом, в данной области техники существует неудовлетворенная потребность в обеспечении конструкций IL15, которые способны доставлять IL15 непосредственно в микроокружение опухоли способом, обеспечивающим превосходную доставку молекулы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[005] Настоящее изобретение относится к конструкциям IL15. В одном варианте осуществления конструкция IL15 представляет собой бивалентную гомодимерную конструкцию интерлейкина-15 (IL15), содержащую от N-конца к С-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb); и

f) Fc-область IgG1, где бивалентная конструкция IL15 содержит:

(i) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:4 (M123);

(ii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:5 (M135);

(iii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:6 (M140);

(iv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:7 (M145);

(v) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:8 (M175);

(vi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:9 (M176);

(vii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:10 (M177);

(viii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:11 (M178);

(ix) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:12 (M207);

(x) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:13 (M231);

(xi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:14 (M233);

(xii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:15 (M234);

(xiii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:16 (M238);

(xiv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:17 (M239);

(xv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:18 (M240);

(xvi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:19 (M241);

(xvii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:20 (M243);

(xviii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:21 (M244);

(xix) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:22 (M245);

(xx) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:23 (M246);

(xxi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:24 (M247);

(xxii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:25 (M248);

(xxiii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:26 (M249);

(xxiv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:27 (M327);

(xxv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:28 (M328);

(xxvi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:29 (M329);

(xxvii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:30 (M330);

(xxviii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:31 (M331); или

(xxix) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:32 (M332).

[006] Бивалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанный с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15,

содержащую первую молекулу и вторую молекулу, содержащую от N-конца к C-концу:

x) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra) и

y) Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:33 (M43), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:34 (M24);

(ii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:35 (M61), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:36 (M60); или

(iii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:37 (M62), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:38 (M60).

[007] Бивалентная гомодимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанный с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra); и

f) Fc-область IgG1, где бивалентная конструкция IL15 содержит:

(i) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:40 (M148) и в SEQ ID NO:41 (M174).

[008] Бивалентная гомодимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

f) третьим линкером (L3), связанным с

g) доменом IL15; и

где бивалентная конструкция IL15 содержит:

(i) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:42 (M232)

(ii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:43 (M1001);

(iii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:44 (M1002);

(vi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:45 (M1003);

(v) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:46 (M1004);

(vi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:47 (M1005); или

(vii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:48 (M1006).

[009] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb); и

f) первую Fc-область IgG1,

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей вторую Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:49 (MK107), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:50 (MH2).

[010] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

f) третьим линкером (L3), связанным с

g) доменом IL15; и

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей вторую Fc-область IgG1, где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:63 (M111), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:64 (MH2);

(ii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:65 (M2001), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7); или

(iii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:66 (M2002), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7).

[011] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

f) третьим линкером (L3), связанным с

g) первой Fc-областью IgG1,

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей вторую Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:51 (MK114), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(ii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:53 (MK115), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(iii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:54 (MK117), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(iv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:55 (MK118), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(v) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:56 (MK119), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(vi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:57 (MK120), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(vii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:58 (MK121), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(viii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:59 (MK123), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(ix) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:60 (MK124), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(x) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:61 (MK125), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:62 (MK126), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:67 (MK136), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xiii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:68 (MK137), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xiv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:69 (MK138), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:70 (MK139), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xvi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:71 (MK140), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xvii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:72 (MK141), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xviii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:73 (MK146), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xix) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:74 (MK145), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xx) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:76 (MK149), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:77 (MK150), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:78 (MK151), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxiii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:79 (MK152), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxiv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:80 (MK153), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:81 (MK154), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxvi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:82 (M155), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xxvii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:172 (MK157), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8).

[012] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом IL15;

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей:

x) вторую Fc-область IgG1;

y) линкер (L3), связанный с

z) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:83 (M109) и представленный в SEQ ID NO:84 (MH110);

(ii) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:85 (M2003) и представленный в SEQ ID NO:86 (MH2004); или

(iii) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:87 (M2003) и представленный в SEQ ID NO:88 (MH2005).

[013] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra);

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей:

x) вторую Fc-область IgG1;

y) линкер (L3), связанный с

z) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:89 (M005) и представленный в SEQ ID NO:90 (MK5); или

(ii) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:91 (M2006) и представленный в SEQ ID NO:90 (MK5).

[014] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

первой Fc-областью IgG1;

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей:

x) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанный с

y) линкером (L3), связанным с

z) второй Fc-областью IgG1;

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:92 (M006) и представленный в SEQ ID NO:93 (MK6); или

(ii) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:94 (M2007) и представленный в SEQ ID NO:93 (MK6).

[015] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанный с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15; и

d) первая Fc-область IgG1;

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей:

x) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

y) линкером (L3), связанным с

z) второй Fc-областью IgG1;

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:95 (M108), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:96 (MH4).

[016] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей:

x) вторую Fc-область IgG1, связанную с

y) линкером (L3), связанным с

z) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra);

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:97 (M112), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:98 (MK113).

[017] Бивалентная гомодимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra);

f) домен IL15;

где бивалентная гомодимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:99 (M001), и последовательность, представленную в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

[018] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с третьим линкером, связанным с

f) доменом IL15;

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:101 (M002), последовательность, представленную в SEQ ID NO:102(MH2), и последовательность, представленную в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

[019] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом IL15;

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:103 (MK3), и

x) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), содержащее вторую Fc-область IgG1, связанную с

y) первым линкером (L3), связанным с

z) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

где последовательность представлена в SEQ ID NO:104 (MH3) и представлена в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

[020] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) первое антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с;

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra);

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:105 (MK4), и

x) первое антитело, связывающее первый опухолеассоциированный антиген (TAA), с второй Fc-областью IgG1, связанной с

y) первым линкером (L3), представленным в;

z) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

где последовательность представлена в SEQ ID NO:106 (MH3) и представлена в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

[021] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к С-концу:

a) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанный с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15;

в качестве первой молекулы; и

вторую молекулу, содержащую

x) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra) и

y) первую Fc-область IgG1,

и третью молекулу, содержащую вторую Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:107 (MK143), вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:108 (MK144), и третью молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (H7).

[022] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к С-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом IL15;

f) третий линкер (L3), содержащий активируемый протеазой фрагмент, связанный с

g) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей вторую Fc-область IgG1, где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:109 (MK142), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(ii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:173 (MK156), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8); или

(iii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:174 (MK165), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8).

[023] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к С-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra) в качестве первой молекулы, которая связана дисульфидной связью с

b) доменом IL15, связанным с

c) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

d) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

e) вторым линкером (L2), связанным с

f) первой Fc-областью IgG1,

и третью молекулу, содержащую вторую Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит: первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:110 (MK147), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:111 (MK148), и третью молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7).

[024] Моновалентная гетеродимерная конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая от N-конца к C-концу:

a) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом IL15, связанным с

f) третьим линкером (L3), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с;

g) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb); и

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:175 (MK14), последовательность, представленную в SEQ ID NO:102 (MH2), и последовательность, представленную в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

[025] Фармацевтическая композиция, содержащая конструкцию IL15 в комбинации с по меньшей мере одной дополнительной конструкцией IL15.

[026] Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количестве конструкции IL15

[027] Способ, где рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак почки, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, рак кожи, мезотелиому, лимфому, лейкоз, миелому и саркому.

[028] Способ, где конструкцию IL15 вводили в комбинации с другим терапевтическим агентом.

[029] Способ, где терапевтический агент представляет собой агент иммунной контрольной точки.

[030] Способ, где агент иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM3, LAG-3, OX40 или TIGIT.

[031] Способ повышения выживаемости иммунной клетки, включающий введение конструкции IL15 до, во время или после введения эффективного количества иммунных клеток пациенту.

[032] Способ, где иммунная клетка экспрессирует чимерный рецептор антигена (CAR).

[033] Способ, где иммунная клетка представляет собой NK-клетку (естественная клетка киллер).

[034] Способ, где иммунная клетка представляет собой Т-клетку.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[035] Фиг. 1 иллюстрирует бивалентную конструкцию IL15 A.

[036] Фиг. 2 иллюстрирует бивалентную конструкцию IL15 B.

[037] Фиг. 3 иллюстрирует бивалентную конструкцию IL15 C.

[038] Фиг. 4 иллюстрирует бивалентную конструкцию IL15 D.

[039] Фиг. 5 иллюстрирует моновалентные конструкции E1 и E2.

[040] Фиг. 6 иллюстрирует моновалентную конструкцию E3.

[041] Фиг. 7 иллюстрирует моновалентные конструкции F1, F2 и F3.

[042] Фиг. 8 иллюстрирцет моновалентные конструкции G1 и G2.

[043] Фиг. 9 иллюстрирует бивалентную конструкцию H1 и моновалентную конструкцию H2.

[044] Фиг. 10 иллюстрирует моновалентные конструкции K1 и K2.

[045] Фиг. 11 иллюстрирует моновалентную конструкцию M.

[046] Фиг. 12 иллюстрирует моновалентну конструкцию N.

[047] Фиг. 13 иллюстрирует моновалентную конструкцию P.

[048] Фиг. 14 иллюстрирует моновалентную конструкцию Q.

[049] Фиг. 15-25 иллюстрирует результаты клеточного анализа активации pSTAT5.

[050] Фиг. 26 иллюстрирует, что конструкции IL15 обладают активностью в анализе клеточной пролиферации.

[051] Фиг. 27A-C иллюстрирует графическую схему дозирования для максимально переносимой дозы конструкций IL15 (фиг. 27A), кривую выживаемости мышей, обработанных конструкциями IL15 (фиг. 27B), и изменение массы тела мышей (фиг. 27C).

[052] Фиг. 28A-B иллюстрирует, что при максимальном переносимом уровне дозы Смакс (максимальная концентрация) и экспозиции MK137/MH7 были в 53 и 98 раз выше, чем P22339 у мышей ICR (Институт исследований злокачественных опухолей) с точки зрения соответствующей концентрации IL-15.

[053] Фиг. 29A-B демонстрирует дозозависимые фармакодинамические эффекты MK137/MH7 на клетки периферической крови и инфильтрирующие опухоли лимфоциты (TIL).

[054] Фиг. 30 и 31 иллюстрируют характеристики PD/PK (фармакодинамика/фармакокинетика) MK137/MH7 в модели ксенотрансплантата мыши HT29/HH, где MK137/MH7 демонстрирует большее терапевтическое окно.

Определения

[055] Если иное не определено в настоящем документе, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в данной области техники.

[056] В данном контексте, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа слов включают их соответствующие формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[057] Термин «или» используется для обозначения и используется взаимозаменяемо с термином «и/или», если из контекста явно не следует иное.

[058] Термин "противораковый агент" в данном контексте относится к любому агенту, который может быть использован для лечения клеточного пролиферативного расстройства, такого как рак, включая, но не ограничиваясь ими, цитотоксические агенты, химиотерапевтические агенты, радиотерапевтию и радиотерапевтические агенты, нацеленные противораковые агенты и иммунотерапевтические агенты.

[059] Термин «Интерлейкин-15» или «IL15» представляет собой цитокин, который стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Аминокислотную последовательность IL15 человека (SEQ ID NO:1) также можно найти под номером доступа X94223.

SEQ ID NO:1

MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDL

KKI

EDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL
ANN

SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

[060] Термин «альфа-рецептор интерлейкина-15» или «IL15Ra» является высокоаффинным рецептором IL15. Аминокислотную последовательность IL15Ra (SEQ ID NO: 2) также можно найти под регистрационным номером CR542023.

SEQ ID NO:2

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRE
RYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAG
VTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPS
QTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPL
ASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL

[061] Термин «бета-рецептор интерлейкина-2» или «IL2Rb» представляет собой бета-субъединичный рецептор, участвующий в опосредованном рецептором эндоцитозе и трансдуцирующий митогенные сигналы IL2. Он также связан с IL15Ra, участвующим в стимуляции фагоцитоза нейтрофилов IL15. Аминокислотную последовательность IL2Rb человека (SEQ ID NO: 3) также можно найти под регистрационным номером CR456506.

SEQ ID NO:3

MAAPALSWRLPLLILLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGAL
QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE
GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEART
LSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFR
TKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFS
QLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSS
NHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPL
SGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQP
LGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPL
NTDAYLSLQELQGQDPTHLV

[062] Термины «введение», «вводить», «лечение» и «обработка», как используется в настоящем документе, когда они применяются к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости,

означают приведение в контакт экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического агента или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки включает в себя приведение реагента в контакт с клеткой, а также приведение реагента в контакт с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой. Термин "введение" и "обработка" также означает обработку in vitro и ex vivo, например, клетки, реагентом, диагностическим, связывающим соединением или другой клеткой. Термин "субъект" в настоящем документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку, кролика) и наиболее предпочтительно человека. Лечение любого заболевания или расстройства относится в одном аспекте к облегчению заболевания или расстройства (т.е. замедлению или остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления изобретения "лечить", "лечение" или "обработка" относится к облегчению или улучшению, по меньшей мере, одного физического параметра, включая те, которые не могут быть различимы самим пациентом. В еще одном аспекте, "лечить", "лечение" или "обработка" относится к модуляции заболевания или расстройства, либо физически (например, стабилизацией заметного симптома), либо физиологически (например, стабилизацией физического параметра), либо и тем и другим. В еще одном аспекте изобретения, "лечить", "лечение" или "обработка" относится к предотвращению или задержке начала или развития или прогрессирования заболевания или расстройства.

[063] Термин "субъект" в контексте настоящего изобретения представляет собой млекопитающее, например, примата, предпочтительно высшего примата, например, человека (например, пациента, страдающего или имеющего риск возникновения расстройства, описанного в настоящем документе).

[064] Термины «рак» или «опухоль» в настоящем документе имеют самое широкое значение, как понятно в данной области техники, и относятся к физиологическому состоянию у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. В контексте настоящего изобретения рак не ограничивается определенным типом или локализацией.

[065] Термин «опухолеассоциированный антиген (TAA)» представляет собой антиген, экспрессируемый на опухоли-мишени, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела направлен и специфически связывается с этим TAA. Например, TAA, описанный в настоящем документе, представляет собой PD-L1, и антитело, которое было выращено против этого антигена, раскрыто в WO 2016/000619.

[066] В контексте настоящего изобретения, когда делается ссылка на аминокислотную последовательность, термин «консервативная замена» означает замену исходной аминокислоты новой аминокислотой, которая существенно не изменяет химические, физические и/или функциональные свойства конструкции IL15, например, ее способность связываться и активировать сигнальный путь IL15. В частности, общие консервативные замены аминокислот хорошо известны в данной области техники и показаны ниже.

Таблица 1.

Иллюстративные аминокислотные консервативные замены

Исходный аминокислотный остаток	Однобуквенные и трехбуквенные коды	Консервативная замена
Аланин	A или Ala	Gly; Ser
Аргинин	R или Arg	Lys; His
Аспарагин	N или Asn	Gln; His; Asp; Lys; Arg; Gln
Аспарагиновая кислота	D или Asp	Gln; Asn
Цистеин	C или Cys	Ser; Ala; Thr
Глутамин	Q или Gln	Asn
Глутаминовая кислота	E или Glu	Asp; Gln
Глицин	G или Gly	Ala
Гистидин	H или His	Asn; Gln
Изолейцин	I или Ile	Leu; Val
Лейцин	L или Leu	Ile; val; Ala; Cys
Лизин	K или Lys	Arg; His
Метионин	M или Met	Leu; Ile; Tyr
Фенилаланин	F или Phe	Tyr; Met; Leu
Пролин	P или Pro	Ala
Серин	S или Ser	Thr; Cys
Треонин	T или Thr	Ser; Trp
Триптофан	W или Trp	Tyr; Phe

Тирозин	Y или Tyr	Trp; Phe; Val; Cys
Валин	V или Val	Ile; Leu; Gln

[067] Используемый в настоящем документе термин «технология «выступ-во-впадину» относится к аминокислотам, которые направляют спаривание двух полипептидов вместе либо in vitro, либо in vivo путем введения пространственной выпуклости (выступа) в один полипептид и гнезда или полости (впадина) в другой полипептид на границе раздела, в котором они взаимодействуют. Например, в интерфейсы связывания Fc:Fc, интерфейсы CL:CHI или интерфейсы VH/VL антител были введены выступ-во-впадину" (см., например, US 2011/0287009, US2007/0178552, WO 96/027011, WO 98/050431, и Zhu et al, 1997, Protein Science 6:781-788). В некоторых вариантах осуществления "выступ-во-впадину" обеспечивает правильное спаривание двух различных тяжелых цепей вместе во время экспрессии конкретных конструкций IL15. Например, конструкции IL15, имеющие аминокислоты "выступ-во-впадину" в их Fc-областях, могут дополнительно содержать первую молекулу конструкции IL15 и вторую молекулу конструкции IL15, где эти две молекулы собраны по меньшей мере частично посредством взаимодейтсвия "выступ-во-впадину".

[068] Термин «выступ», используемый в настоящем документе в контексте технологии «выступ-во-впадину», относится к изменению аминокислоты, которое вводит выступ (выступ) в полипептид на границе раздела, в котором полипептид взаимодействует с другим полипептидом. В некоторых вариантах осуществления другой полипептид имеет мутацию впадины.

[069] Термин «впадина», используемый в настоящем документе в контексте «выступ-во-впадину», относится к изменению аминокислоты, которое вводит гнездо или полость (впадина) в полипептид на границе раздела, в котором полипептид взаимодействует с другим полипептидом. В некоторых вариантах осуществления другой полипептид имеет мутацию выступа.

[070] Двумя примерами алгоритма, которые подходят для определения процента идентичности последовательности и схожести последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, описанные в Altschul et al, Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 1977; и Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990, соответственно. Программное обеспечение для осуществления анализов BLAST является общедоступным на сайте the National Center for Biotechnology Information. Этот алгоритм включает, во-первых, идентификацию пар последовательностей с наибольшей балльной оценкой (HSP) путем определения коротких слов длиной W в искомой последовательности, которые либо совпадают, либо удовлетворяют некоторому положительному порогу показателя T при сравнении со

словом той же длины в базе данных последовательностей. T представляет собой порог показателя соседнего слова. Эти начальные совпадения слов соседства действуют как значения для инициации поиска, чтобы найти более длинные HSP, содержащие их. Совпадения слов распространяют в оба направления по всей длине каждой последовательности по мере увеличения суммирующейся оценке выравнивания. Сумму баллов рассчитывали с помощью параметра M (балл за совпадение остатков, всегда более 0) и параметра N (штраф за несовпадение остатков, всегда менее 0) для нуклеотидных последовательностей. Для аминокислотных последовательностей матрица замен используется для расчета суммарного балла. Продление слова в каждом направлении прекращается, если: суммарный балл выравнивания опускается ниже величины X от его полученного максимального значения; суммарный балл достигает нуля или ниже из-за накопления одного или более остатков с отрицательным баллом; либо же при достижении конца последовательности. Параметры W, T и X алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания. В программе BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) по умолчанию используются длина слова (W) 11, математическое ожидание (E) 10, M равно 5, N равно -4 и сравнение обоих цепей. Для аминокислотных последовательностей программа BLAST по умолчанию используются длина слова 3 и математическое ожидание (E) 10, и матрица расчета баллов BLOSUM62 (см., Henikoff and Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915) выравнивания (B) 50, математическое ожидание (E) 10, M равно 5, N равно -4 и сравнение обоих цепей.

[071] Алгоритм BLAST также выполняет статистический анализ схожести двух последовательностей (см., например, Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 5873-5787, 1993). Одно измерение сходности, проводимое алгоритмом BLAST, заключается в определении наименьшей суммарной вероятности P(N)), которая указывает на вероятность при которой совпадение двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей будет происходить случайно. Например, нуклеиновая кислота считается сходной эталонной последовательности, если наименьшая суммарная вероятность при сравнении тестируемой нуклеиновой кислоты с эталонной нуклеиновой кислотой меньше приблизительно 0,2, более предпочтительно, меньше приблизительно 0,01 и, наиболее предпочтительно, меньше приблизительно 0,001.

[072] Процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями также может быть определен с использованием алгоритма E. Meyers and W. Miller, Comput. Appl. Biosci. Biosci., 4: 11-17, 1988), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0), используя таблицу весовых остатков PAM120, штраф за длину гэпа 12 и штраф за гэп 4. Кроме того, процент идентичности между двумя

аминокислотными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма Needleman и Wunsch (J. Mol. Biol. 48: 444-453, (1970), алгоритм, который был включен в программу GAP в программном пакете GCG с использованием либо матрицы BLOSUM62, либо матрицы PAM250, и штраф за открытие гэпа 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и штраф за продолжение гэпа 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[073] Термин "нуклеиновая кислота" используется в настоящем документе взаимозаменяемо с термином "полинуклеотид" и относится к дезоксирибонуклеотидам или рибонуклеотидам и их полимерам в одно- или двухцепочечной форме. Термин включает нуклеиновые кислоты, содержащие известные нуклеотидные аналоги или модифицированные остатки скелета или связи, которые являются синтетическими, природными и неприродными, которые обладают связывающими свойствами, аналогичными эталонной нуклеиновой кислоте, и которые метаболизируются способом, сходным с эталонными нуклеотидами. Примеры таких аналогов включают, но ими не ограничиваются, фосфоротиоаты, фосфорамидаты, метилфосфонаты, хиральные метилфосфонаты, 2-О-метилрибонуклеотиды, пептид-нуклеиновые кислоты (PNA).

[074] Термин "функционально связанный" в контексте нуклеиновых кислот относится к функциональной взаимосвязи между двумя или более полинуклеотидными (например, ДНК) сегментами. Обычно термин относится к функциональному взаимодействию транскрипционной регуляторной последовательности с транскрибируемой последовательностью. Например, промоторная или энхансерная последовательность функционально связана с кодирующей последовательностью, если она стимулирует или модулирует транскрипцию кодирующей последовательности в соответствующей клетке-хозяине или другой экспрессирующей системе. Как правило, промоторные транскрипционные регуляторные последовательности, которые функционально связаны с транскрибируемой последовательностью, физически примыкают к транскрибируемой последовательностью, т.е., они являются цис-действующими. Однако некоторые последовательности, регулирующие транскрипцию, такие как энхансеры, не обязательно должны быть физически связаны или находиться в непосредственной близости от кодирующих последовательностей, транскрипцию которых они усиливают.

[075] Термины «линкер» «связанный», «связанный с» или «соединенный» относятся к полипептиду (белку) по меньшей мере двух аминокислот, которые вставлены между двумя полипептидами, таким образом, соединяя их вместе. Линкер может быть не расщепляемым или иметь фрагмент, активируемый (расщепляемый) протеазой. Примеры линкеров показаны ниже в Таблице 3 и Таблице 4.

[076] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композициям, например, фармацевтически приемлемым композициям, которые включают конструкцию IL15, описанную в настоящем документе, составленную вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. В данном контексте термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное, которые являются физиологически совместимыми. Эксципиент может быть пригоден для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, ректального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии).

[077] Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть в различных формах. Они включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, инъекционные и инфузионные растворы), дисперсии или суспензии, липосомы и суппозитории. Подходящая форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Типичные подходящие композиции находятся в форме инъекционных или инфузионных растворов. Одним из подходящих способов введения является парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутрибрюшинный, внутримышечный). В некоторых вариантах осуществления, конструкцию IL15 вводили путем внутривенной инфузии или инъекции. В некоторых вариантах осуществления, конструцию IL15 вводили путем внутримышечной или подкожной инъекции.

[078] Термин «терапевтически эффективное количество» в данном контексте относится к количеству конструкции IL15, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства является достаточным для осуществления такого лечения заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может изменяться в зависимости от конструкции IL15, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Соответствующее количество в любом конкретном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено с помощью рутинных экспериментов. В случае комбинированной терапии «терапевтически эффективное количество» относится к общему количеству объектов комбинации для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

[079] Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или расстройства, описанного в настоящем описании. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно. Такое введение также включает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разведены до желаемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента, либо приблизительно в одно и то же время, либо в разное время. В любом случае, схема лечения обеспечит благоприятные эффекты комбинации лекарственного средства при лечении состояний или расстройств, описанных в настоящем документе.

[080] В данном контексте фраза «в комбинации с» означает, что конструкцию IL15 вводили субъекту одновременно, непосредственно перед или сразу после введения дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления конструкцию IL15 вводили в виде совместного состава с дополнительным терапевтическим агентом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[081] Настоящее изобретение относится к конструкциям IL15, которые связывают и активируют сигнальный путь IL15. Кроме того, настоящее изобретение относится к конструкциям IL15, которые имеют желательные фармакокинетические характеристики и другие желательные характеристики, и, таким образом, могут быть использованы для снижения вероятности возникновения рака или лечения рака. В настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие конструкции IL15, и способы получения и применения таких фармацевтических композиций конструкции IL15 для предотвращения и лечения рака и связанных с ним расстройств.

[082] Другие конструкции IL15 по настоящему изобретению включают такие, где аминокислоты или нуклеиновые кислоты, кодирующие аминокислоты, были подвержены изменению; но по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% идентичны последовательностям, описанным в Таблице 2. В некоторых аспектах он включает изменения в аминокислотных последовательностях, где было изменено не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот по сравнению с последовательностями, описанными в таблице 2, при сохранении по существу той же терапевтической активности.

Таблица 2.

Конструкция	SEQ ID NO	ID	Последовательность
Конструкция A	SEQ ID NO: 4	M123	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN DSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSISSGLL SGRSDNHGGGSSGGSAVNGTSQFTCF YNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVH AWPDRRRWNQTCELLPVSQASWAC NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 5	M135	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL

			LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN DSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 6	M140	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN DSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSSGGSG GSGGSGGGSGGGGSGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL

			QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 7	M145	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN DSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSVPLSLY SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY

			KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:8	M175	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSISSGLL SGRSDNHGGGSSGGSAVNGTSQFTCF YNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVH AWPDRRRWNQTCELLPVSQASWAC NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:9	M176	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG

			SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 10	M177	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN DSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSVPLSLY SGWRSGGSGGGGSGSGAVNGTSQFT CFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQ VHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW

			ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLC REGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAP ISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPL QGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGK DEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
	SEQ ID NO: 11	M178	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN DSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSVPLSLY SGRSASGGSGGGGSGSGAVNGTSQF TCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSC QVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPL QGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGK DEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

			SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
	SEQ ID NO: 12	M207	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRANISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

	SEQ ID NO: 13	M231	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPEENLRLMAPIS LQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK QEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQE PKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
	SEQ ID NO: 14	M233	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN DSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR

			SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 15	M234	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN DSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE

			FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD GGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
	SEQ ID NO: 16	M238	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRANISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGG GGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

			CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
	SEQ ID NO: 17	M239	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRANISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGG GGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:	M240	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN

	18		VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPEENLRLMAPIS LQVVHVETHRCNISWEISQASHYFER HLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK QEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQG GGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
	SEQ ID NO: 19	M241	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGGAVNGTSQFTCFY NSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHA

			WPDRRRWNQTCELLPVSQASWACN LILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQ VVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEF TTWSPWSQPLAFRTKGGGGSEPKSS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 20	M243	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGGAVNGTSQFTCFY NSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHA WPDRRRWNQTCELLPVSQASWACN LILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQ VVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEF TTWSPWSQGGGGSEPKSSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS

			RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 21	M244	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPSGGSGGGGSG GGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK CFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKN IKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVS LRSGGGGSSGGSGGSGGGTSQFTCFY NSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHA WPDRRRWNQTCELLPVSQASWACN LILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQ VVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WITLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEF TTWSPWSQPLAFRTKPAALGGGGSEP KSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

	SEQ ID NO: 22	M245	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRSGGSG GGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLK KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTV ENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGG SIPVSLRSGGGGSSGGSGGSGGGTSQ FTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTS CQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWITLETLTPDTQYEFQVRVKPL QGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAGGGG SEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG
	SEQ ID NO: 23	M246	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN

			TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGGGGSEPKSSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
	SEQ ID NO: 24	M247	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP

			AGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
	SEQ ID NO: 25	M248	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK

			SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
	SEQ ID NO: 26	M249	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
	SEQ ID NO: 27	M327	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI

			HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 28	M328	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS

			WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTAPAPAPEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 29	M329	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRANIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTAPAPAPEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS

			NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 30	M330	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS QDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNI SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDT QYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 31	M331	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

			GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS QDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNI SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDT QYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPAALGKDTEAAAKEPKSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 32	M332	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS QDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT

			CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLRLMAPISLQVVHVETHRANI SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDT QYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPAALGKDTEAAAKEPKSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Конструкция B	SEQ ID NO: 33	M43 спаренная с M24 (SEQ ID NO:34)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSSGGSGGSGGGSGG GSLSGRSDNHGGSGNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYSESDVHPSCKVT AMKCFLLEFQVISCESGDASIHDTVE NLIILANDSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 34	M24	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQREPKSC

			DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 35	M61 спаренная с M60 (SEQ ID NO:36)	GTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRANISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AALGKDGGGSIPVSLRSGGGGSSGGS GGSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYSESDVHPSCKVTAMKCFLLEF QVISCESGDASIHDTVENLIILANDSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL QSFVHIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 36	M60	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQREPKSS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

			DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 37	M62 спаренная с M60 (SEQ ID NO:38)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRANISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSISSGLLSGRSDNHG GGSSGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSM HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISCESGDASIHDTVENLIILAND SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKE FLQSFVHIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 38	M60	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQREPKSS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Конструкция C	SEQ ID NO: 39	M101	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV

			DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSSGGSGGSGGSGGG SGGGSLSGRSDNHGGSGNWVNVISD LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC KVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHD TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKE CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS SGGSGGGGSGGGSGGGGSLQITCPPP MSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSG FKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 40	M148	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSSGGSGGSGGIPVSL RSGGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSM

			HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLESGDASIHDTVENLIILANN SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKE FLQSFVHIVQMFINTSGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSLQITCPPPMSVEH ADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKA GTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC IREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
	SEQ ID NO: 41	M174	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGGSSGRIGFLRTAGG GGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQV ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF VHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGSLQITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

			PALVHQRPAPPGGGGSEPKSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
Конструкция D	SEQ ID NO: 42	M232	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSIPVSLRSGGGGSSG GSGGSGGITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECV LNKATNVAHWTTPSLKCIRSGGSGG GGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE

			NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 43	M1001	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSSGGSGGSGGIPVSL RSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECV LNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ RPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQ NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHI VQMFINTS
	SEQ ID NO: 44	M1002	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP

			SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS GGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCV WSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQK LTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQD FKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCN ISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDT QYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPAALGKDGGGSSGGSGGSGGI PVSLRSGGGGSITCPPPMSVEHADIW VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP ALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGG GGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL QSFVHIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 45	M1003	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS GGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWP DRRRWNQTCELLPVSQASWACNLIL GAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVR WRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQV

			VHVETHRCNISWEISQASHYFERHLE FEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEF TTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDGGG SSGGSGGSGGIPVSLRSGGGGSITCPP PMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNS GFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHW TTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGG GGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 46	M1004	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDTGGGSSGGSGGSGGIPVS LRSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKS YSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVH QRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSL

			QNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 47	M1005	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRANISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDTGGGSSGGSGGSGGIPVS LRSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKS YSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVH QRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSL QNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 48	M1006	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

			STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVQGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRANISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDTGGGSSGGSGGSGGIPVS LRSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKS YSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVH QRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSL QNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFIQTS
Конструкция E1	SEQ ID NO: 49	MK107 спаренная с MH2 (SEQ ID NO:50)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRSGGSGGGGSGGG SGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTSGGGSIPVSLR SGGGGSSGGSGGSGGAVNGTSQFTC FYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQV

			HAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWA CNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERH LEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGE FTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDEPK SSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
	SEQ ID NO: 50	MH2	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
Конструкция E3	SEQ ID NO: 51	MK114-спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC

			KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
	SEQ ID NO:52	MH7	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:53	MK115 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI

			HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
	SEQ ID NO:54	MK117 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRANIS

			WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:55	MK118 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVQGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRANIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS

			NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:56	MK119 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVQGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRANIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:57	MK120 спаренная с MH7 (SEQ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

		ID NO:52)	GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVQGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRAQIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:58	MK121 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS QDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT

			CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLRLMAPISLQVVHVETHRANI SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDT QYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:59	MK123 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

			MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:60	MK124 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS QDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNI SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDT QYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPAALGKDTGGGGSEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

	SEQ ID NO:61	MK125 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRANIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPAALGKDTEAAAKEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:62	MK126 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN

			TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS QDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF KPFENLRLMAPISLQVVHVETHRANI SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTLKQKQEWITLETLTPDT QYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPAALGKDTAPAPAPEPKSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:172	MK157 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75):	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWKQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ

			VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
Конструкция E2	SEQ ID NO: 63	M111 спаренная с MH2 (SEQ ID NO:64)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSIPVSLRSGGGGSSG GSGGSGGITCPPPMSVEHADIWVKSY SLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECV LNKATNVAHWTTPSLKCIRSGGSGG GGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT

			AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 64	MH2	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
	SEQ ID NO:65	M2001 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRANISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDTGGGSSGGSGGSGGIPVS LRSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKS YSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVH QRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSL

			QNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFINTS
	SEQ ID NO:66	M2002 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVQGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRANISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDTGGGSSGGSGGSGGIPVS LRSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKS YSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVH QRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSL QNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFIQTS
Конструкция E3	SEQ ID NO:67	MK136 спаренная с MH7 (SEQ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

		ID NO:52)	GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRAQISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:68	MK137 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD

			GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRAQISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:69	MK138 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRAQISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT

			KPAGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:70	MK139 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

			NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
	SEQ ID NO:71	MK140 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGTS QFTCFYNSRAQISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQA SWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRV LCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLM APISLQVVHVETHRAQISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWISLETLTPDTQYEFQVRVK PLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
	SEQ ID NO:72	MK141 спаренная с MH7 (SEQ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

		ID NO:52)	GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTQ DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRAQISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:73	MK146 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSL QNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILAQNSLSSNG NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFIQTSGGGSVPLSLYSGRSAS

			GGSGGGGSGSGGTSQFTCFYNSRAQI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRR RWNQTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVE THRAQISWEISQASHYFERHLEFEAR TLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWISLE TLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSP WSQPLAFRTKPAGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:74	MK145 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRAQISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYE

			FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:75	MH8	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:76	MK149 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN

			LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
	SEQ ID NO:77	MK150 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN

			AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
	SEQ ID NO:78	MK151 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWKQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK

	SEQ ID NO:79	MK152 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWRQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVT LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENL RLMAPISLQVVHVETHRAQISWEISQ ASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAP LLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPA GGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
	SEQ ID NO:80	MK153 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI

			HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWQQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
	SEQ ID NO:81	MK154 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF

			ENLRLMAPISLQVVHVETHRAQISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:82	MK155 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN

			AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
Конструкция F1	SEQ ID NO: 83	M109 спаренная с MH110 (SEQ ID NO:84	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGS IPVSLRSGGGGSSGGSGGSGGITCPPP MSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSG FKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRSGGSGGGGSGGGSGGGGS LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT LYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVI SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF VHIVQMFINTS
	SEQ ID NO: 84	MH110	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS

			VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
	SEQ ID NO:85	M2003 спаренная с MH2004 (SEQ ID NO:86)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSIP VSLRSGGGGSITCPPPMSVEHADIWV KSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAL VHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGG SLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQV ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF VHIVQMFINTS
	SEQ ID NO:86	MH2004	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

			DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRANISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDT
	SEQ ID NO:87	M2003 спаренная с M2005 (SEQ ID NO:88)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSIP VSLRSGGGGSITCPPPMSVEHADIWV KSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLT ECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAL VHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGG SLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQV ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF VHIVQMFINTS
	SEQ ID NO:88	M2005	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP

			SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVQGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRANISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWITLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDT
Конструкция F2	SEQ ID NO:89	M005 спаренная с MK5 (SEQ ID NO:90)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPE ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQ
	SEQ ID NO:90	MK5	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

			YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSS GGSGGSGGIPVSLRSGGGGSNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQITCP PPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICN SGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH WTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP
	SEQ ID NO:91	M2006 спаренная с MK5 (SEQ ID NO:90	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKD
Конструкция F3	SEQ ID NO:92	M006 спаренная с MK6 (SEQ	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV

		ID NO:93)	DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPE ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
	SEQ ID NO:93	MK6	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGGSIPVSLRSGGGGSSGGSGGSG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	SEQ ID NO:94	M2007 спаренная с MK6 (SEQ	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV

		ID NO:93)	DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
Конструкция G1	SEQ ID NO:95	M108 спаренная с MH4 (SEQ ID NO: 96)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWE ISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYE FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDGGGSIPVSLRSGGGGSSG GSGGSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSM HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLESGDASIHDTVENLIILANN SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKE FLQSFVHIVQMFINTSEPKSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPC

			RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:96	MH4	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIREPKSSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
Конструкция G2	SEQ ID NO:97	M112 спаренная с MK113 (SEQ ID NO: 98)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHI VQMFINTSGGGSIPVSLRSGGGGSSG GSGGSGGAVNGTSQFTCFYNSRANIS CVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRR WNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVM

			AIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVET HRCNISWEISQASHYFERHLEFEART LSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLET LTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSP WSQPLAFRTKPAALGKD
	SEQ ID NO:98	MK113	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIR
Конструкция H1	SEQ ID NO: 99	M001, спаренная с MH333LC (SEQ ID NO: 100)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN

			HYTQKSLSLSPGKGGGGSAVNGTSQ FTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTS CQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPL QGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGK DGGGSSGGSGGSGGIPVSLRSGGGGS ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TS
	SEQ ID NO: 100	MH333LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS QDVGIVVAWYQQKPGKAPKLLIYWA SIRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYSNYPLYTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
Конструкция H2	SEQ ID NO: 101	M002 спаренная с MH2 SEQ ID NO: 102 and MH333LC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

		SEQ ID NO:100	PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSAVNGTS QFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQA SWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRV LCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLM APISLQVVHVETHRCNISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVK PLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALG KDGGGSSGGSGGSGGIPVSLRSGGG GSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSR ERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA TNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAP PSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWV NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQM FINTS
	SEQ ID NO: 102	MH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF

			PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDEL TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 100	MH333LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS QDVGIVVAWYQQKPGKAPKLLIYWA SIRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYSNYPLYTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
Конструкция K1	SEQ ID NO: 103	MK3 спаренная с MH3 (SEQ ID NO: 104 и MH333 LC (SEQ ID NO:100)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

			VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGSIPVSLRSG GGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY SRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRP APPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNW VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTS
	SEQ ID NO: 104	MH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDEL TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSAVNGTSQ FTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTS CQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS

			WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRANISWEISQASHY FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTL KQKQEWITLETLTPDTQYEFQVRVKP LQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALG KDT
	SEQ ID NO: 100	MH333LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS QDVGIVVAWYQQKPGKAPKLLIYWA SIRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYSNYPLYTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
Конструкция K2	SEQ ID NO: 105	MK4 спаренная с MH3 (SEQ ID NO:106) и MH333LC (SEQ ID NO:100)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGSSGGSGGS

			GGIPVSLRSGGGGSNWVNVISDLKKI EDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGS GGGGSGGGSGGGGSLQITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRK AGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLK CIRDPALVHQRPAPP
	SEQ ID NO: 106	MH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDEL TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSAVNGTSQ FTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTS CQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQAS WACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRANISWEISQASHY FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTL KQKQEWITLETLTPDTQYEFQVRVKP LQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALG

			KDT
	SEQ ID NO: 100	MH333LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS QDVGIVVAWYQQKPGKAPKLLIYWA SIRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYSNYPLYTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
Конструкция M	SEQ ID NO: 107	MK143 спаренная с MK144 (SEQ ID NO:108) и MH7 (SEQ ID NO:52)	GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GSGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQV ISCESGDASIHDTVENLIILAQDSLSSN GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF VHIVQMFIQTS
	SEQ ID NO: 108	MK144	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQREPKSS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

			DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Конструкция N	SEQ ID NO: 109	MK142 спаренная с MH7 (SEQ ID NO:52)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYS LYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR PAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQN WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGNVT ESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFIQTSGGGSVPLSLYSGRSASGGSG GGGSGSGGTSQFTCFYNSRAQISCV WSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQK LTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQD FKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRAQ ISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH TWEEAPLLTLKQKQEWISLETLTPDT QYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPL AFRTKPA
	SEQ ID NO:17	MK156 спаренная с MH8 (SEQ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

	3	ID NO:75)	STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYS LYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR PAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQN WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILAQNSLSSNGQVT ESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFIQTSGGGSVPLSLYSGRSASGGSG GGGSGTSQFTCFYNSRAQISCVWSQ DGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTC ELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRAQIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHT WEEAPLLTLKQKQEWISLETLTPDTQ YEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLA FRTKPA
	SEQ ID NO: 174	MK165 спаренная с MH8 (SEQ ID NO:75)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN

			VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNV ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILAQNSLSSNGQVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQ TSGGGSVPLSLYSGRSASGGSGGGGS GTSQFTCFYNSRAQISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIV TLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRAQISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWISLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP A	
Конструкция P	SEQ ID NO: 110	MK147 спаренная с MK148 (SEQ ID NO:111) и MH7 (SEQ ID NO:52)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER YICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQR
	SEQ ID NO: 111	MK148	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISC ESGDASIHDTVENLIILAQDSLSSNGN VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHI VQMFIQTSGGGSVPLSLYSGRSASGG SGGGGSGSGGTSQFTCFYNSRAQISC VWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRW NQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQ DFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRA QISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPG

			HTWEEAPLLTLKQKQEWISLETLTPD TQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQP LAFRTKPAGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR DELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
Конструкция Q	SEQ ID NO: 175	MK14 спаренная с MH2 (SEQ ID NO: 102) и MH333 LC (SEQ ID NO: 100)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSITCPPPM SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT PSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGG GSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKI

			EDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILAQNSLSSNGQVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFIQTSGGGS VPLSLYSGRSASGGSGGGGSGTSQFT CFYNSRAQISCVWSQDGALQDTSCQ VHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLC REGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAP ISLQVVHVETHRAQISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWISLETLTPDTQYEFQVRVKPL QGEFTTWSPWSQPLAFRTKPA
	SEQ ID NO: 102	MH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSG FSLTSYGVHWVRQAPGKGLEWVAVI WAGGSTNYADSVKGRFTISKDTSKN TVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPYGT SAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDEL TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 100	MH333LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS QDVGIVVAWYQQKPGKAPKLLIYWA SIRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYSNYPLYTFGQGTK

			VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
IgGGHG1-Fc	SEQ ID NO: 112	IgHG1 (99-330)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
	SEQ ID NO: 113	IgHG1 (99-330, C103S)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
	SEQ ID NO: 114	IgHG1 (104-330)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

			DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 115	IgHG1 (99-329, C103S)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
	SEQ ID NO: 116	IgHG1 (104-329)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	SEQ ID NO: 117	IgHG1 (99-330, C103S, S354C, T366W) выступ	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
	SEQ ID NO:11	IgHG1 (99-330, C103S, Y349C,	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

	8	T366S, L368A, Y407V) впадина	EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
	SEQ ID NO: 119	IgHG1 (99-329, C103S, S354C, T366W) выступ	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
	SEQ ID NO: 120	IgHG1 (99-329, C103S, Y349C, T366S, L368A, Y407V) впадина	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
	SEQ ID NO: 121	IgHG1 (104-330, S354C, T366W) выступ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS

			VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 122	IgHG1 (104-330, Y349C, T366S, L368A, Y407V) впадина	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 123	IgHG1 (104-329, S354C, T366W) выступ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	SEQ ID NO:124	IgHG1 (104-329, Y349C, T366S, L368A, Y407V) впадина	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	SEQ ID NO:125	IGHG1 (104-330, T366W), выступ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

			DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO:126	IGHG1 (104-330, T366S, L368A, Y407V) впадина	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Линкеры

[083] Также понятно, что домены и/или области полипептидных цепей конструкций IL15 могут содержать линкерные области различной длины. В некоторых вариантах осуществления домены конструкции IL15 отделены друг от друга линкерной областью. Например, IL15Ra-(линкер)-IL15. В некоторых аспектах линкер может содержать активируемый протеазой (расщепляемый) фрагмент.

[084] В некоторых вариантах осуществления аминокислоты глицин и серин содержат аминокислоты линкера (линкер "GS" (глицин-серин)). В другом варианте осуществления линкер может представлять собой, без ограничения, линкеры из Таблицы 3 или любую их комбинацию.

Таблица 3.

SEQ ID NO:	Последовательность	Длина аминокислоты
SEQ ID NO: 127	SGGSGGGGSGGGSGGGGSLQ	20
SEQ ID NO: 128	GGS	3
SEQ ID NO: 129	GGGS	4
SEQ ID NO: 130	GGGGS	5
SEQ ID NO: 131	GGGSSGGS	8
SEQ ID NO: 132	GGGGSGGGGS	10

SEQ ID NO: 133	SGGSGGGGSGSG	12
SEQ ID NO: 134	GGGSSGGSGGSGG	13
SEQ ID NO: 135	GGGSSGGSGGSGGS	14
SEQ ID NO: 136	GGGSSGGSGGSGGSG	15
SEQ ID NO: 137	GGGSSGGSGGSGGSGGGSGGGGSG	24
SEQ ID NO: 138	GGGSSGGSGGSGGGSSGGSGGSGGS	25
SEQ ID NO: 139	GGGSGGGSSGGSGGSGGGGGSSGGS	25
SEQ ID NO: 140	GGGSSGGSGGG	11
SEQ ID NO: 141	GGGSSGGSGGSGGGSGGGS	19
SEQ ID NO: 142	GGSG	4
SEQ ID NO: 143	GGGSSGGSGGSGGSGGGSGGGS	22
SEQ ID NO: 144	SGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQ	25
SEQ ID NO: 145	GGGGSGGGGSGGGGS	15
SEQ ID NO: 146	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	20
SEQ ID NO: 147	GGGGSSG	7
SEQ ID NO: 148	GGGGSGGGGSGGGGSSGGSGGSGG	24
SEQ ID NO: 149	SGGSGGGGS	9
SEQ ID NO: 150	SGGSGG	6

[085] В других вариантах осуществления линкер содержит активируемый протеазой (расщепляемый) фрагмент. В определенном варианте осуществления активируемый протеазой фрагмент может представлять собой, без ограничения, линкеры в Таблице 4 или любую их комбинацию. В таблице 5 показано размещение активируемых протеазой фрагментов в контексте репрезентативных конструкций.

Таблица 4.

SEQ ID NO:	Последовательность	Длина аминокислоты
SEQ ID NO: 151	ISSGLLSGRSDNH	13
SEQ ID NO: 152	ISSGLLSGRSANP	13
SEQ ID NO: 153	LSGRSDNH	8
SEQ ID NO: 154	LSGRSANP	8
SEQ ID NO: 155	PLGLAG	6
SEQ ID NO: 156	IPVSLRSG	8

SEQ ID NO: 157	GPQGIAGQ	8
SEQ ID NO: 158	VPMSMRGG	8
SEQ ID NO: 159	RPMSMIMG	8
SEQ ID NO: 160	VPLSLTMG	8
SEQ ID NO: 161	VPLSLYSG	8
SEQ ID NO: 162	IPESLRAG	8
SEQ ID NO: 163	IPVSLRSGWR	10
SEQ ID NO: 164	IPVSLRSGRSA	11
SEQ ID NO: 165	VPLSLYSGWR	10
SEQ ID NO: 166	VPLSLYSGRSA	11
SEQ ID NO: 167	GAANLVRG	8
SEQ ID NO: 168	GYAELRMG	8
SEQ ID NO: 169	MPYDLYHP	8
SEQ ID NO: 170	RIGFLRTA	8
SEQ ID NO: 171	ARYRWLTA	8

Таблица 5

Идентификационный номер	Строение конструкции (расщепляемый линкер подчеркнут)
M123	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15(N72D)-CM(4-ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 151)-8)-IL2R β (D1-D2)-Fc (IL-15RaSu - домен "суши" (sushi) альфа-рецептора IL-15)
M135	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-IPVSLRSG (SEQ ID NO:156)-13)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M141	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-GPQGIAGQ (SEQ ID NO:157)-13)-IL2R β (D1-D2)- Fc
M142	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-VPMSMRGG (SEQ ID NO:158)-13)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M143	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-RPMSMIMG (SEQ ID NO:159)-13)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M144	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-VPLSLTMG (SEQ ID NO: 160)-13)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M145	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-VPLSLYSG (SEQ ID NO: 151)-13)-IL2R β (D1-D2)-Fc

M146	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-IPESLRAG (SEQ ID NO: 161)-13)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M162	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(5-IPVSLRSGWR (SEQ ID NO: 163)-5)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M166	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(5-IPVSLRSGRSA (SEQ ID NO: 164)-5)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M171	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-GAANLVRG (SEQ ID NO: 167)-13)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M172	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-CM(4-GYAELRMG (SEQ ID NO: 168)-13)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M173	IL2RbECD-CM(7-ARYRWLTA (SEQ ID NO: 171)-5)-IL15-линкер 2-IL15Ra "суши"-G4S-IgG1 Fc (ECD - внеклеточный домен)
M174	IL2RbECD-CM(7-RIGFLRTA (SEQ ID NO: 170)-5)-IL15-линкер 2-IL15Ra "суши"-G4S-IgG1 Fc
M177	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-MMP9(4-VPLSLYSGWR (SEQ ID NO: 165)-12)-IL2R β (D1-D2)-Fc
M178	(IL-15RaSu)-Линкер 1-IL15 (N72D)-MMP9(4-VPLSLYSGRSA (SEQ ID NO: 166)-12)-IL2R β (D1-D2)-Fc

Fc-область

[086] Еще в одном аспекте, Fc-область изменяли путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка на другой аминокислотный остаток для изменения эффекторных функций антитела. Например, одна или более аминокислот могут быть заменены другим аминокислотным остатком, так что область Fc имеет измененную аффинность к эффекторному лиганду. Эффекторным лигандом, в отношении которого аффинность изменяется, может быть, например, рецептор Fc или C1-компонентом комплемента. Этот подход описан, например, в патенте США № 5624821 и 5648260, Winter и др.

[087] В другом аспекте один или более аминокислотных остатков могут быть заменены одним или более различными аминокислотными остатками, так что область Fc изменяет связывание C1q и/или снижает или устраняет комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Этот подход описан, например, в патенте США № 6,194,551, Idusogie и др.

[088] В другом аспекте, один или более аминокислотных остатков изменяли, чтобы таким образом изменить способность Fc области фиксировать комплемент. Этот подход описан, например, в публикации WO 94/29351 Bodmer и др. В конкретном аспекте одна или более аминокислот конструкции IL15 по настоящему изобретению заменены одним или более аллотипическими аминокислотными остатками для подкласса IgG1 и изотипа каппа. Аллотипические аминокислотные остатки также включают, но не ограничиваются ими, константную область тяжелой цепи подклассов IgG1, IgG2 и IgG3, а также константную область легкой цепи изотипа каппа, как описано Jefferis et al., MAbs. 1:332-338 (2009).

[089] В другом аспекте, если желательно снижение ADCC, было показано, что Fc область подкласса IgG4 имеет только умеренную ADCC и почти не обладает эффекторной функцией CDC (Moore G L, et al. 2010 MAbs, 2:181-189). Однако, было обнаружено, что природный IgG4 менее стабилен в стрессовых условиях, таких как в кислом буфере или при повышающейся температуре (Angal, S. 1993 Mol Immunol, 30:105-108; Dall'Acqua, W. et al, 1998 Biochemistry, 37:9266-9273; Aalberse et al. 2002 Immunol, 105:9-19). Сниженная ADCC может быть достигнута путем функционального связывания конструкции IL5 с Fc IgG4, сконструированным с комбинациями изменений, чтобы снижать активность связывания FcγR или связывания C1q, тем самым уменьшая или устраняя эффекторные функции ADCC и CDC. Рассматривая физико-химические свойства конструкции IL15 в качестве биологического терапевтического средства, одним из менее желательных, внутренних свойств IgG4 является динамическое разделение двух его тяжелых цепей в растворе (Van der Neut Kolfschoten M, et al. 2007 Science, 317:1554-157). Мутация серина на пролин в положении 228 (система нумерации EU), по-видимому, ингибирует разделение тяжелой цепи IgG4 (Angal, S. 1993 Mol Immunol, 30:105-108; Aalberse et al. 2002 Immunol, 105:9-19). Сообщалось, что некоторые из аминокислотных остатков в шарнирной области и области γFc оказывают влияние на взаимодействие Fc области с рецепторами Fcγ (Chappel S M, et al. 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:9036-9040; Mukherjee, J. et al., 1995 FASEB J, 9:115-119; Armour, K. L. et al. 1999 Eur J Immunol, 29:2613-2624; Clynes, R. A. et al, 2000 Nature Medicine, 6:443-446; Arnold J. N., 2007 Annu Rev immunol, 25:21-50). Кроме того, некоторые редко встречающиеся изоформы IgG4 в человеческой популяции также могут вызывать различные физико-химические свойства (Brusco, A. et al. 1998 Eur J Immunogenet, 25:349-55; Aalberse et al. 2002 Immunol, 105:9-19). Для получения антител к конструкций IL15 с низкой ADCC и CDC, но хорошей стабильностью можно модифицировать шарнирную область и область Fc IgG4 человека и

внести ряд изменений. Данные модифицированные молекулы Fc IgG4 можно найти в SEQ ID NO: 83-88, патент США № 8735553, выданный Li и др.

Домен Fc может быть модифицирован посредством аминокислотных изменений для обеспечения технологии «выступ-во-впадину» и для направления спаривания двух полипептидов вместе либо in vitro, либо in vivo. Например, мутации «выступ-во-впадину» в Fc IgG1 человека были введены для облегчения образования гетеродимера (Ridgway et al., Prot. Eng. 1996 9:617-621). Кроме того, в интерфейсы связывания Fc:Fc, интерфейсы CL:CHI или интерфейсы VH/VL антител были введены "выступ-во-впадину" (см., например, US 2011/0287009, US2007/0178552, WO 96/027011, WO 98/050431, и Zhu et al, 1997, Protein Science 6:781-788). В некоторых вариантах осуществления "выступ-во-впадину" обеспечивают правильное спаривание двух различных тяжелых цепей вместе для получения конкретной конструкции IL15.

Получение конструкций IL15

[090] Конструкции IL15 могут быть получены любыми способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, рекомбинантную экспрессию или химический синтез. Рекомбинантная экспрессия может происходить из любых подходящих клеток-хозяев, известных в данной области техники, например, клеток-хозяев млекопитающих, клеток-хозяев бактерий, клеток-хозяев дрожжей, клеток-хозяев насекомых и т.д.

[091] Также в настоящем изобретении предложены векторы экспрессии и клетки-хозяева для получения конструкций IL15. Выбор вектора экспрессии зависит от предполагаемых клеток-хозяев, в которых должен быть экспрессирован вектор. Как правило, векторы экспрессии содержат промотор и другие регуляторные последовательности (например, энхансеры), которые функционально связаны с полинуклеотидами, кодирующими конструкцию IL15. В некоторых аспектах, индуцируемый промотор используется для предотвращения экспрессии встроенных последовательностей, за исключением контроля условий индукции. Индуцируемые промоторы включают, например, арабинозу, lacZ (ген лактозного оперона), промотор металлотионеина или промотор теплового шока. Культуры трансформированных организмов могут быть размножены в неиндуцирующих условиях без смещения популяции для кодирующих последовательностей, продукты экспрессии которых лучше переносятся клетками-хозяевами. В дополнение к промоторам для эффективной экспрессии конструкции IL15 также могут потребоваться или желательны другие регуляторные элементы. Эти элементы обычно включают кодон инициации ATG и соседний сайт связывания рибосом или другие последовательности. Кроме того,

эффективность экспрессии может быть повышена за счет включения энхансеров, подходящих для используемой клеточной системы (см., например, Scharf et al., Results Probl. Cell Differ. 20:125, 1994; и Bittner et al., Meth. Enzymol., 153:516, 1987). Например, энхансер SV40 (вирус 40 обезьян) или энхансер CMV (цитомегаловирус) можно использовать для усиления экспрессии в клетках-хозяевах млекопитающих.

[092] Клетки-хозяева для содержания и экспрессии конструкции IL15 могут быть прокариотическими или эукариотическими. E.coli представляет собой один из прокариотических хозяев, которые могут использоваться для клонирования и экспрессии полинуклеотидов по настоящему изобретению. Другие микробные хозяева, подходящие для использования, включают бациллы, такие как Bacillus subtilis, и другие энтеробактерии, такие как Salmonella, Serratia и различные виды Pseudomonas. В данных прокариотических хозяевах также можно создавать векторы экспрессии, которые обычно содержат последовательности контроля экспрессии, совместимые с клеткой-хозяином (например, точка начала репликации). Кроме того, может присутствовать любое количество различных известных промоторов, таких как лактозная промоторная система, триптофановая (trp) промоторная система, бета-лактамазная промоторная система или промоторная система фага лямбда. Промоторы обычно контролируют экспрессию, необязательно с помощью последовательности-оператора и имеют последовательности сайтов связывания с рибосомами и т.п. для инициирования и завершения транскрипции и трансляции. Другие микробы, такие как дрожжи, также могут быть использованы для экспрессии конструкций IL15. Также можно использовать клетки насекомых в сочетании с векторами бакуловируса.

[093] В других аспектах клетки-хозяева млекопитающих используют для экспрессии и продуцирования конструкций IL15 по настоящему изобретению. Например, они могут представлять собой клеточную линию млекопитающих, содержащую экзогенный вектор экспрессии. К ним относятся любые нормальные мортальные или нормальные или аномальные иммортальные клетки животных или человека. Например, было разработано несколько подходящих линий клеток-хозяев, способных секретировать интактные полипептиды, включая клеточные линии CHO (клетки яичников китайского хомячка), различные клеточные линии COS (фибробластоподобные клетки, полученные из ткани почки обезьяны) и клетки HEK 293 (клетки эмбриональной почка человека 293). Использование культуры клеток ткани млекопитающих для экспрессии полипептидов обсуждалось в целом, например, Winnacker, From Genes to Clones, VCH Publishers, NY, N.Y., 1987. Векторы экспрессии для клеток-хозяев млекопитающих могут включать в себя последовательности контроля экспрессии, такие как точка начала репликации, промотор и

энхансер (см. например, Queen et al., Immunol. Rev. 89: 49-68, 1986) и необходимые сайты процессинга информации, такие как сайты связывания рибосом, сплайс-сайты РНК, сайты полиаденилирования и последовательности терминатора транскрипции. Эти векторы экспрессии обычно содержат промоторы, полученные из генов млекопитающих или из вирусов млекопитающих. Подходящие промоторы могут быть конститутивными, специфичными для конкретного типа клеток, специфичными для стадии и/или модулируемыми или регулируемыми. Используемые промоторы включают, но не ограничиваются ими, промотор металлотионеина, конститутивный главный поздний промотор аденовируса, индуцируемый дексаметазоном промотор MMTV (вирус опухоли молочной железы мыши), промотор SV40, промотор MRP polIII, конститутивный промотор MPSV (вирус миелопролиферативной саркомы), индуцируемый тетрациклином промотор CMV (такой как человеческий средне-ранний промотор CMV), конститутивный промотор CMV и комбинации промотор-энхансер, известные в данной области.

Способы лечения

[094] Конструкции IL15 по настоящему изобретению пригодны для различных применений, включая, но не ограничиваясь ими, способы лечения рака, инфекции или иммунных расстройств.

[095] В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака. В некоторых аспектах способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества конструкции IL15. Рак может включать, без ограничения, рак желудка, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак почки, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, рак кожи, мезотелиому, лимфому, лейкоз, миелому и саркому.

[096] Конструкции IL15, описанные в настоящем документе, можно вводить любым подходящим способом, включая парентеральное, внутрилегочное и интраназальное, и, при необходимости местное лечение, внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. Введение дозы может быть осуществлено любым пригодным способом, например, с помощью инъекций, таких как внутривенные или подкожные инъекции, частично в зависимости от того, является ли введение кратковременным или длительным. В настоящем документе рассмотрены различные схемы введения доз, включая одно или множество введений в различные моменты времени, болюсное введение и пульс-терапию, но не ограничиваясь ими.

[097] Конструкции IL15 согласно настоящему изобретению могут быть сформулированы, дозированы и введены способом, согласующимся с надлежащей медицинской практикой. Факторы, которые следует учитывать в данном контексте, включают конкретное заболевание, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее, подлежащее лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину заболевания, место доставки лекарственного агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные врачам-практикам. Конструкция IL15 необязательно должна быть, но необязательно, составлена с одним или более агентами, используемыми в настоящее время для предотвращения или лечения рассматриваемого расстройства. Эффективное количество таких других агентов зависит от количества конструкции IL15, присутствующего в составе, типа расстройства или лечения и других факторов, описанных выше. Как правило их применяют в такой же дозировке и посредством того же способа введения, как описано в настоящем документе, или в дозировке, составляющей от около 1 до 99% дозировки, описанных в настоящем документе, или в любой дозировке и посредством любого способа введения, эмпирически/клинически считающихся подходящими.

[098] Для предотвращения или лечения заболевания подходящая доза конструкции IL-15 по настоящему изобретению будет зависеть от типа заболевания, подлежащего лечению, тяжести и течения заболевания, от того, вводят ли конструкцию IL-15 в профилактических или терапевтических целях, предшествующих терапии, история болезни пациента и реакция на конструкцию IL15, а также на усмотрение лечащего врача. Конструкция IL15 соответствующим образом вводили пациенту однократно или в ходе серии сеансов лечения. В зависимости от типа и тяжести заболевания от около 1 до 100 мг/кг конструкции IL15 может быть рассматриваемой начальной дозой для введения пациенту, например, путем одного или более отдельных введений или путем непрерывной инфузии. Типичная ежедневная доза может находиться в диапазоне от приблизительно 1 до 100 мг/кг или более в зависимости от вышеупомянутых факторов. При повторном введении в течение нескольких дней или более, в зависимости от состояния, лечение обычно следует продолжать до желаемого подавления симптомов заболевания. Такие дозы можно вводить с перерывами, например, каждую неделю или каждые три недели (например, таким образом, что пациент получает от приблизительно двух до приблизительно двадцати или, например, приблизительно шесть доз конструкции IL15). Можно вводить начальную повышенную нагрузочную дозу, за которой следует одна или более пониженные дозы. Однако, могут быть пригодны другие схемы лечения. Ход такого лечения можно легко контролировать с помощью обычных методик и анализов.

Комбинированная терапия

[099] В одном аспекте конструкции IL15 по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с другими терапевтическими агентами. Другие терапевтические агенты, которые могут быть использованы с конструкциями IL15 по настоящему изобретению, включают: но не ограничиваются ими, химиотерапевтический агент (например, паклитаксел или агент паклитаксела); (например, Abraxane®), доцетаксел; карбоплатин; топотекан; цисплатин; иринотекан, доксорубицин, леналидомид, 5-азацитидин, ифосфамид, оксалиплатин, пеметрексед динатрия, циклофосфамид, этопозид, децитабин, флударабин, винкристин, бендамустин, хлорамбуцил, бусульфан, гемцитабин, мелфалан, пентостатин, митоксантрон, пеметрексед динатрия), ингибитор тирозинкиназы (например, эрлотиниб), ингибитор мультикиназы (например, ситраватиниб), агент, нацеленный на CD-20 (например, ритуксимаб, офатумумаб), агент, нацеленный на CD52 (например, алемтузумаб), преднизолон, леналидомид, ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия), ингибитор аврора-киназы, ингибитор протеасом (например, бортезомиб), ингибитор MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы) (например, ABT-348), ингибитор JAK-2 (янус-киназа 2) (например, INCB018424), ингибитор mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) (например, темсиролимус, эверолимус), ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб).

[0100] В одном аспекте конструкцию IL15 согласно настоящему изобретению вводили в комбинации с агентом иммунной контрольной точки. Без ограничения, агенты иммунной контрольной точки могут представлять собой антитела к PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM3, LAG-3, OX40 или TIGIT. В одном аспекте антитело к PD1 может представлять собой тислелизумаб. В одном аспекте антитело к PD1 может представлять собой оциперилимаб или комбинацию тислелизумаба и оциперилимаба.

[0101] В другом аспекте IL15 вводили в клеточной терапии, обеспечивая благоприятный эффект для иммунных клеток, таких как Т-клетки или NK-клетки, при введении до, во время или после введения клеточной терапии пациенту. Для NK-клеток, содержащих химерный рецептор антигена против CD19 (CAR), вводили слитый трансген IL15 для поддержки функции и стойкости NK-клеток (Kaufman et al, Blood 2018 v.32, supp. 1, 4541). CAR EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), введенный в NK-клетки, вводили в комбинации с конструкцией IL15 для повышения эффективности в модели глиобластомы (Ma et al., Cancer Res., 2021 81(13) 3635–48). Клетки NK92, трансдуцированные CD123 CAR, были разработаны для нацеливания на острый миелоидный лейкоз (AML). Ретровирусные векторы использовали для введения

трансгенной кассеты для конститутивной экспрессии IL-15 человека, которая позволяла повысить стойкость NK-клеток in vivo (Morgan et al., Viruses 2021 13(7): 1365).

Фармацевтические композиции и препараты

[0102] Также предложены композиции, включая фармацевтические составы, содержащие конструкцию IL15. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат одну или более конструкций IL15 или один или более полинуклеотидов, содержащих последовательности, кодирующие одну или более конструкций IL15. Данные композиции могут дополнительно содержать подходящие носители, такие как фармацевтически приемлемые эксципиенты, включая буферы, которые хорошо известны в данной области техники.

[0103] Фармацевтические составы конструкции IL15, как описано в настоящем документе, получали путем смешивания такой конструкции IL15, имеющей желаемую степень чистоты, с одним или более необязательными фармацевтически приемлемыми носителями (Remington 's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), в форме лиофилизированных составов или водных растворов. Фармацевтически приемлемые носители обычно являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях, и включают, без ограничений: буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические соли; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (например, хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония; хлорид бензэтония; фенол; бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные (содержащие менее 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; металлокомплексы (например, комплексы цинк-белок) и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, например, полиэтиленгликоль (PEG). Примеры фармацевтически приемлемых носителей в настоящей заявке дополнительно включают агенты для диспергирования лекарственных средств в межклеточном пространстве, например, растворимые нейтрально-активные гликопротеины гиалуронидазы (sHASEGP), например, растворимые гликопротеины гиалуронидазы PH-20 человека, например, rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Некоторые примерные sHASEGP и способы

применения, включая rHuPH20, описаны в патентах США № США 7871607 и 2006/0104968. В одном из аспектов sHASEGP комбинировали с одним или более дополнительными гликозаминогликаназами, например, хондроитиназами.

[0104] Примерные лиофилизированные составы описаны в патенте США № 6267958. Водные составы включают составы, описанные в патенте США № 6171586 и WO2006/044908, причем последние составы содержат гистидин-ацетатный буфер.

[0105] Могут быть получены составы с замедленным высвобождением. Подходящие примеры составов замедленного высвобождения включают полупроницаемые матриксы твердых гидрофобных полимеров, содержащих конструкции IL15, причем матрицы находятся в форме формованных изделий, например пленок или микрокапсул. Составы, используемые для введения in vivo обычно являются стерильными. Стерильность может быть легко достигнута, например, путем фильтрации через стерильные фильтрующие мембраны.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Оценка фосфорил STAT5 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции) в клеточных линиях HH (лимфома человека), обработанных различными конструкциями IL15

[0106] Клетки HH представляют собой линию клеток Т-лимфоцитов/лейкозов человека, которые были получены от ATCC (CRL-2105). Культуры поддерживали путем добавления или замены свежей среды. Клеточные культуры начинали с 2×10^5 клеток/мл и поддерживали между 1×10^5 и 1×10^6 клеток/мл, при этом культуральная среда обновлялась каждые 2-3 дня. Используемый IL15 представлял собой неизмененный IL15. P22339 представляет собой опубликованную конструкцию IL15, состоящую из двух молекул IL15, связанных с доменом "суши" IL15Ra и связанных с Fc (Hu et al., Sci. Rep. 2018 8:7675).

Стимуляция IL-15

1. Клетки ресуспендировали в буфере PBS (фосфатно-солевой буферный раствор) + 0,5% BSA (бычий сывороточный альбумин) (Sigma, St. Louis MO) и высевали в 96-луночные планшеты с U-образным дном (Corning™ № 3799) при 5×10^4 клеток/ 25 мкл/ лунку.

2. Планшеты подготавливали в PBS (GIBCO № 14190250, Gaithersburg MD) + 0,5% BSA буфер в виде 6-кратного раствора, начиная с 1000 нМ (конечная концентрация) 4-кратного серийного разведения для 11 доз. Подготавливали растворитель в качестве носителя.

3. Каждая тестовая лунка получала 5 мкл подготовленного 6-кратного раствора соединения и инкубировалась в течение 15 минут при 37 С и 5% CO_2.

Фосфо-STAT5 (Tyr694) тестировали для применения набора для клеточного анализа HTRF Phospho-STAT5 (Tyr694) от CisBio™ (CisBio № 64AT5PEG)

4. После обработки клеток добавляли 10 мкл дополненного лизирующего буфера (4-кратного) и инкубировали в течение по меньшей мере 60 минут при комнатной температуре при встряхивании.

5. После лизирования клеток 16 мкл клеточного лизата переносили в 96-луночный планшет для обнаружения HTRF Cisbio (Cisbio 66PL96025) и добавляли 4 мкл предварительно смешанных антител к HTRF в каждую лунку.

6. Планшет покрывали пленкой для планшетов и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре.

7. На планшете считывали, что излучение флуоресценции было взято на двух разных длинах волн (665 нм и 620 нм).

[0107] Этот анализ позволил получить представление об активности конкретных конструкций. На фиг. 15 конструкция M43, бивалентная конструкция B, показала активацию pSTAT5 на аналогичном уровне и кривой с IL15 и P22339 в присутствии расщепляющей протеазы, матриптазы. В противоположность этому, расщепленная не матриптазой M43 проявляла очень низкую активность. Конструкция M101, бивалентная конструкция C, продемонстрировала очень низкую активность до расщепления и после расщепления не достигла уровней активации pSTAT5, продемонстрированных IL15. Эти данные показаны на фиг. 16. M135, который имеет формат конструкции A, показал низкую активность при отсутствии протеазы матриксной металлопротеазы 2 (MMP2). В присутствии MMP2 M135 проявлял активность, аналогичную P22339, при низких концентрациях, но не при более высоких концентрациях (фиг. 17). Тем не менее, M176 (конструкция A) продемонстрировала кривую активации, очень похожую на P22339, в присутствии MMP2 (фиг. 18). M178 (конструкция A) продемонстрировала высокую активность в присутствии матриксной металлопротеазы 9 (MMP9) и средний диапазон активности в присутствии матриксной металлопротеазы 14 (MMP14), что указывает на то, что MMP14 не является столь же эффективной протеазой, как MMP9 в этой конкретной конструкции (фиг. 19). M181 (конструкция A) обладала очень высокой активностью pSTAT5 в присутствии MMP2 с очень низкой активностью при отсутствии MMP2 (фиг. 20). Используя конструкцию другого типа, MK107 (конструкция E1) имел очень высокую активность pSTAT5 в присутствии MMP2 с очень низкой активностью при отсутствии MMP2 (фиг. 21). Аналогичные результаты наблюдались с конструкцией MK137/MH7

(конструкция E3) с очень низкой активностью при отсутствии металлопротеазы, но очень высокой активностью при наличии MMP2 (фиг. 22). На фиг. 23 (MK142, конструкция N) и фиг. 24 (MK6, конструкция F3) конструкции показали частичную активность при испытании в высоких концентрациях в отсутствие металлопротеазы, но высокую активность при низких концентрациях в присутствии MMP2. MK156 (конструкция N) показал хорошую активность в присутствии MMP2 и активность в высоких концентрациях в отсутствие протеазы. Эти данные показаны на фиг. 25.

Пример 2: Анализ пролиферации клеток M07e

Клетки M07e

[0108] Клетки M07e являются линией мегакариоцитов человека. Клетки M07e получали от Nanjing CoBioer Biosciences Co., Ltd (COBIOER № CBP60791). Клеточные культуры поддерживали в RPMI (Онкологический институт имени Розуэлла Парка) 1640 с 10% FBS (фетальная бычья сыворотка и GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) (10 нг/мл) или IL-2 (10 нг/мл) путем добавления или замены свежей среды. Аналитические культуры начинали с 2×10^5 клеток/мл и поддерживали в диапазоне от 1×10^5 до 1×10^6 клеток/мл. Клетки M-07e пролиферировали в присутствии GM-CSF, IFN-альфа (интерферон), IFN-бета, IFN-гамма, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-15, NGF (фактор роста нервов), SCF (фактор стволовых клеток), TNF-альфа (фактор некроза опухоли) и TPO (тромбопоэтин). Реагенты IL15 получали, как описано в Примере 1. IL-2 был получен от R&D Systems (№202-IL).

IL-15 стимулирует клеточную пролиферацию

1. Клетки собирали и ресуспендировали в 1640+10% FBS без какого-либо цитокина и высевали в 96-луночный планшет для $0,8\text{-}1\times10^4$ клеток/90 мкл/лунку.

2. Аналитические культуры готовили в буфере PBS + 0,5%BSA в виде 10-кратного раствора, начиная с 1000 нМ (конечная концентрация) 4-кратного серийного разведения для 9 доз. PBS использовали в качестве разбавителя.

3. Вносили по 10 мкл полученного 10-кратного раствора соединения в каждую тестовую лунку в двух повторностях. Инкубируйте в течение 72-96 часов при 37 C и 5% CO_2.

4. Показания люминесценции обеспечивали индекс пролиферации M07e при лечении конструкцией P22339 или M181 с матриптазой или без нее.

[0109] Как показано на фиг. 26, конструкция M181 (конструкция A) обладала очень низкой пролиферативной активностью при отсутствии протеолитической обработки. Напротив, когда конструкцию M181 обрабатывали матриптазой, конструкция M181

проявляла активность, очень похожую на активность конструкции P22339 IL15.

Пример 3: Определение максимальной переносимой дозы MK137/MH7 у мышей ICR

[0110] Мышей ICR получали от Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Самки мышей ICR были рандомизированы в 13 групп в соответствии с массой тела с 6 мышами на группу. Мышам из 7 групп внутрибрюшинно вводили однократную дозу носителя (10 мМ гистидина, 10 мМ уксусной кислоты, 240 мМ сахарозы, 0,02% Tween 20, pH5,5) или 0,3, 1 и 3 мг/кг P22339 или 10, 30 и 100 мг/кг MK137/MH7 для мониторинга общего токсикологического эффекта каждого лекарственного препарата у мышей ICR. Масса тела регистрировалась каждый день, и мышей также ежедневно контролировали на наличие клинических признаков токсичности на протяжении всего исследования.

[0111] Мышам из других 6 групп одновременно внутрибрюшинно вводили однократную дозу 0,3, 1 и 3 мг/кг P22339 и 10, 30 и 100 мг/кг MK137/MH7 для оценки фармакокинетики (PK) каждого лекарственного препарата. Схема этого показана на фиг. 27A. Образцы крови брали из ретроорбитального синуса под анестезией изофлураном/кислородом перед введением дозы и через 0,5, 2, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 часов после введения дозы. Концентрации P22339 и MK137/MH7 в сыворотке в разных дозах и временных точках измеряли с помощью ELISA (иммуноферментный анализ). Антитело против Fc IgG1 человека является антителом захвата, а антитело против IL15Ra человека является антителом обнаружения.

[0112] Время выживания всех 78 мышей регистрировали для определения максимальной переносимой дозы (MTD) каждого лекарственного препарата. Этот результат показан на фиг. 27B, что указывает на то, что мыши, получавшие конструкцию MK137/MH7, имеют лучшую кривую выживаемости и ограниченную потерю массы тела (фиг. 27C), демонстрируя, что конструкция MK137/MH7 лучше переносится, чем P22339. В пределах фиг. 27B, единственные мыши, которые умерли, были связаны с дозированием P22339 при 3 мг/кг массы тела и MK137/MH7 при 100 мг/кг массы тела, остальные дозы переносились. Исходя из этих результатов, MTD в виде однократной болюсной инъекции MK137/MH7 составляет 30 мг/кг, что намного выше, чем 1 мг/кг в качестве MTD для P22339. MK137/MH7 продемонстрировал лучший PK профиль с пролонгированным T1/2 (период полувыведения) и более высокой AUC (площадь под кривой), чем P22339, что указывает на то, что он имеет гораздо большее терапевтическое окно, чем P22339. Эти результаты показаны на фиг. 28A-B.

Пример 4: Дозозависимые фармакодинамические эффекты MK137/MH7 на клетки

периферической крови и инфильтрирующие опухоли лимфоциты

[0113] Самки мышей C57BL/6 подкожно инокулировали клетками 1×10^7 GL261. Когда объем опухоли достиг около 100-200 $мм^3$, животных рандомизировали в соответствии с объемом опухоли с 7 животными в группе. Мышам внутрибрюшинно вводили однократную дозу носителя (10 мМ гистидина, 10 мМ уксусной кислоты, 240 мМ сахарозы, 0,02% Tween 20, pH5,5) или 0,25 мг/кг P22339 или 10 и 30 мг/кг MK137/MH7. Через 5 дней после обработки мышей умерщвляли с использованием углекислого газа и отбирали 5 мышей для отбора образцов.

[0114] Образцы крови собирали и использовали для дальнейшего окрашивания антител напрямую. Образцы опухоли измельчали с использованием ножниц на мелкие кусочки с последующим ферментативным расщеплением для выделения инфильтрирующих опухоли лимфоцитов (TIL). Затем клетки крови и TIL окрашивали флуоресцентно-конъюгированным антителом к определенным биомаркерам для идентификации NK-клеток, $CD8^+$ Т-клеток, $CD4^+$ Т-клеток и Трег-клеток для дальнейшего анализа с использованием проточного цитометра.

[0115] MK137/MH7 при 10 мг/кг продемонстрировал значительный эффект PD in vivo в TIL, но не в клетках периферической крови в отношении увеличения процента NK в лимфоцитах. Фиг. 29A-B иллюстрируют PD эффекты P22339 и MK137/MH7 на клетки периферической крови и TIL. Эти данные указывают на то, что MK137/MH7 продемонстрировал значительные эффекты PD в опухоли, но не в периферической крови при 10 мг/кг массы тела, что указывает на большое терапевтическое окно для MK137/MH7.

[0116] Пример 5: PK/PD корреляция MK137/MH7 в модели ксенотрансплантата HT29+HH

[0117] Мыши NCG представляют собой мыши с тройным иммунодефицитом, у которых отсутствуют функциональные Т-, В- и NK-клетки и снижена функция макрофагов и дендритных клеток. Такие характеристики делают этих мышей хорошими моделями для исследований в области иммуноонкологии. Самок мышей NCG получали от Jiangsu GemPharmatech Co., Ltd., и подкожно инокулировали смесью клеток 3×10^6 HT29 (аденокарцинома толстой кишки человека), которые имеют высокую экспрессию матриксных металлопротеаз и клеток 1×10^6 HH (лейкоз/лимфома человека), которые были выбраны для их ответа pSTAT5 на IL15. Животных рандомизировали с 3 или 4 мышами в каждой группе, когда средний размер опухоли достигал 400-600 $мм^3$. Разовую дозу носителя (10 мМ гистидина, 10 мМ уксусной кислоты, 240 мМ сахарозы, 0,02% Tween 20,

pH5,5), P22339, MK137/MH7 или MK138/MH7 (нерасщепляемый) вводили внутрибрюшинно для проверки корреляции PK сыворотки и PD опухоли, индуцированной IL15, в которой измеряли передачу сигнала pSTAT5 из клеток HH в опухолевых тканях HT29+ HH.

[0118] Интактные сыворотки MK137/MH7 и MK138/MH7 были обнаружены с помощью ELISA. Сыворотку IL-15/IL-15Rα, высвобожденную из MK137/MH7 или MK138/MH7, измеряли с помощью MSD (Meso Scale Discovery, мезомасштабное обнаружение) по их уровню индукции pSTAT5 в клетках HH, которые добавляли в сыворотку, полученную от мышей NCG в разные моменты времени после лечения. Уровни P22339 в сыворотке крови исследовали с помощью ELISA и MSD, как описано. PD опухоли MK137/MH7, MK138/MH7 и P22339 оценивали с помощью MSD в разные моменты времени после лечения путем измерения передачи сигнала pSTAT5 от клеток HH в лизатах опухоли HT29+ HH.

[0119] Используя максимально переносимую дозу (MTD), как определено выше в примере 3 с использованием мышей IRC, тестировали корреляцию PK/PD P22339 и MK138/MH7 в модели ксенотрансплантата HT29+HH. Как показано на фиг. 30, MK138/MH7 превосходит по PK/PD молекулу P22339, демонстрируя большую передачу сигналов и большее терапевтическое окно.

[0120] Можно рассчитать эквивалентные количества молярного IL15 между конструкциями MK137/MH7 и P22339, что позволяет дозировать эти молекулы на этой основе. Когда эквивалентные дозы MK137/MH7 (5 мг/кг массы тела) и P22339 (2,5 мг/кг массы тела) вводили ксенотрансплантатной модели HT29+HH, аналогичную PD получали в микроокружении опухоли, как измерено с помощью ELISA (фиг. 31). Однако, когда количество IL15 измеряли в сыворотке мыши, MK137/MH7 выделял очень мало IL15 в кровь, в отличие от P22339. Это указывает на то, что MK137/MH7 имеет лучший профиль безопасности, чем P22339, поскольку его активность более ограничена опухолью, а не системной. В качестве контроля нерасщепляемый MK138/MH7 не имел активности в этой модели. Согласно модели HT29+HH, 2,5 мг/кг массы тела P22339 показал аналогичную PD с 5 мг/кг массы тела MK137/MH7. Как продемонстрировано в исследовании токсичности ICR на мышах в примере 3, MTD для P22339 и MK137/MH7 составляет 1 мг/кг массы тела и 30 мг/кг массы тела, соответственно. Эти данные, взятые вместе, указывают на то, что MK137/MH7 имеет более широкое терапевтическое окно, чем P22339.

Пример 6: Конструкции IL15 в комбинации

[0121] В настоящем документе описан ряд различных конструкций IL15 с расщепляемыми линкерами. Можно создавать комбинации конструкций IL15, в которых один IL15 комбинирован по меньшей мере с одной другой конструкцией IL15, как описано. Это будет объяснять различное количество экспрессии протеазы в микроокружении опухоли. Например, опухоль, экспрессирующая большие количества специфической протеазы, очень быстро расщепляет активируемый протеазой фрагмент в одной конструкции IL15, где вторая протеаза, которая не экспрессируется так высоко, расщепляет второй активируемый протеазой фрагмент, что приводит к более медленной активации IL15. При желании эта комбинация конструкций IL15 может позволить большему количеству IL15, доставляемому конструкцией, дольше оставаться в микроокружении опухоли. Это может решить одну из проблем, связанных с доставкой IL15, а именно проблему очень короткого периода полувыведения, связанного с системным введением IL15.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конструкция интерлейкина 15 (IL15), содержащая по меньшей мере одну молекулу IL15, по меньшей мере один домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), по меньшей мере один активируемый протеазой фрагмент и по меньшей мере одну Fc-область IgG1.

2. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит бивалентную гомодимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb); и

f) Fc-область IgG1, где бивалентная конструкция IL15 содержит:

(i) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:4 (M123);

(ii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:5 (M135);

(iii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:6 (M140);

(iv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:7 (M145);

(v) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:8 (M175);

(vi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:9 (M176);

(vii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:10 (M177);

(viii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:11 (M178);

(ix) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:12 (M207);

(x) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:13 (M231);

(xi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:14 (M233);

(xii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:15 (M234);

(xiii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:16 (M238);

(xiv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:17 (M239);

(xv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:18 (M240);

(xvi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:19 (M241);

(xvii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:20 (M243);

(xviii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:21 (M244);

(xix) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:22 (M245);

(xx) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:23 (M246);

(xxi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:24 (M247);

(xxii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:25 (M248);

(xxiii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:26 (M249);

(xxiv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:27 (M327);

(xxv) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:28 (M328);

(xxvi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:29 (M329);

(xxvii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:30 (M330);

(xxviii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:31 (M331); или

(xxix) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:32 (M332).

3. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит бивалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанный с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15,

содержащую первую молекулу и вторую молекулу, содержащую от N-конца к C-концу:

x) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra) и

y) Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:33 (M43), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:34 (M24);

(ii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:35 (M61), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:36 (M60); или

(iii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:37 (M62), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:38 (M60).

4. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит бивалентную гомодимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

f) третьим линкером (L3), связанным с

g) доменом IL15; и

где бивалентная конструкция IL15 содержит:

(i) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:42 (M232)

(ii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:43 (M1001);

(iii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:44 (M1002);

(vi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:45 (M1003);

(v) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:46 (M1004);

(vi) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:47 (M1005); или

(vii) гомодимер, представленный в SEQ ID NO:48 (M1006).

5. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb); и

f) первую Fc-область IgG1,

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей вторую Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:49 (MK107), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:50 (MH2).

6. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

f) третьим линкером (L3), связанным с

g) доменом IL15; и

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей вторую Fc-область IgG1, где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:63 (M111), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:64 (MH2);

(ii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:65 (M2001), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7); или

(iii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:66 (M2002), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7).

7. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

f) третьим линкером (L3), связанным с

g) первой Fc-областью IgG1,

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей вторую Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:51 (MK114), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(ii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:53 (MK115), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(iii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:54 (MK117), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(iv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:55 (MK118), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(v) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:56 (MK119), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(vi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:57 (MK120), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(vii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:58 (MK121), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(viii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:59 (MK123), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(ix) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:60 (MK124), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(x) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:61 (MK125), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:62 (MK126), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:67 (MK136), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xiii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:68 (MK137), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xiv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:69 (MK138), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:70 (MK139), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xvi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:71 (MK140), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xvii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:72 (MK141), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xviii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:73 (MK146), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(xix) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:74 (MK145), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xx) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:76 (MK149), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:77 (MK150), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:78 (MK151), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxiii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:79 (MK152), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxiv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:80 (MK153), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxv) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:81 (MK154), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8);

(xxvi) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:82 (M155), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7); или

(xxvii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:172 (MK157), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8).

8. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом IL15;

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей:

x) вторую Fc-область IgG1;

y) линкер (L3), связанный с

z) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:83 (M109) и представленный в SEQ ID NO:84 (MH110);

(ii) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:85 (M2003) и представленный в SEQ ID NO:86 (MH2004); или

(iii) гетеродимер, представленный в SEQ ID NO:87 (M2003) и представленный в SEQ ID NO:88 (MH2005).

9. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанный с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15; и

d) первая Fc-область IgG1;

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей:

x) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанный с

y) линкером (L3), связанным с

z) второй Fc-областью IgG1;

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:95 (M108), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:96 (MH4).

10. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей:

x) вторую Fc-область IgG1, связанную с

y) линкером (L3), связанным с

z) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra);

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:97 (M112), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:98 (MK113).

11. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит бивалентную гомодимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с третьим линкером (L3);

f) домен IL15;

где двухвалентная гомодимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:99 (M001), и последовательность, представленную в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

12. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

d) вторым линкером (L2), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с третьим линкером (L3), связанным с

f) доменом IL15;

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:101 (M002), последовательность, представленную в SEQ ID NO:102 (MH2), и последовательность, представленную в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

13. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом IL15;

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:103 (MK3), и

x) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), содержащее вторую Fc-область IgG1, связанную с;

y) первым линкером (L3), связанным с

z) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

где последовательность представлена в SEQ ID NO:104 (MH3) и представлена в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

14. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) первое антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с;

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15, связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra);

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:105 (MK4), и

x) первое антитело, связывающее первый опухолеассоциированный антиген (TAA), с второй Fc-областью IgG1, связанной с

y) первым линкером (L3), представленным в;

z) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

где последовательность представлена в SEQ ID NO:106 (MH3) и представлена в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

15. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) домен бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанный с

b) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

c) доменом IL15;

в качестве первой молекулы; и

вторую молекулу, содержащую

x) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra) и

y) первую Fc-область IgG1,

и третью молекулу, содержащую вторую Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:107 (MK143), вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:108 (MK144), и третью молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (H7).

16. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) первую Fc-область IgG1, связанную с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом IL15;

f) третий линкер (L3), содержащий активируемый протеазой фрагмент, связанный с

g) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb);

в качестве первой молекулы и второй молекулы, содержащей вторую Fc-область IgG1, где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит:

(i) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:109 (MK142), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7);

(ii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:173 (MK156), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8); или

(iii) первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:174 (MK165), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:75 (MH8).

17. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) домен альфа-рецептора IL15 (IL15Ra) в качестве первой молекулы, которая связана дисульфидной связью с

b) доменом IL15, связанным с

c) первым линкером (L1), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

d) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb), связанным с

e) вторым линкером (L2), связанным с

f) первой Fc-областью IgG1,

и вторую молекулу, содержащую вторую Fc-область IgG1, где гетеродимерная конструкция IL15 содержит: первую молекулу, представленную в SEQ ID NO:110 (MK147), и вторую молекулу, представленную в SEQ ID NO:111 (MK148), и третью молекулу, представленную в SEQ ID NO:52 (MH7).

18. Конструкция интерлейкина 15 (IL15) по п. 1, которая содержит моновалентную гетеродимерную конструкцию интерлейкина 15 (IL15), содержащую от N-конца к C-концу:

a) антитело, связывающее опухолеассоциированный антиген (TAA), с первой Fc-областью IgG1, связанной с

b) первым линкером (L1), связанным с

c) доменом альфа-рецептора IL15 (IL15Ra), связанным с

d) вторым линкером (L2), связанным с

e) доменом IL15, связанным с

f) третьим линкером (L3), содержащим активируемый протеазой фрагмент, связанным с

g) доменом бета-рецептора интерлейкина 2 (IL2Rb); и

где моновалентная гетеродимерная конструкция IL15 содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO:175 (MK14), последовательность, представленную в SEQ ID NO:102 (MH2), и последовательность, представленную в SEQ ID NO:100 (MH333LC).

19. Фармацевтическая композиция, содержащая конструкцию IL15 по любому из пп. 1-18 в комбинации с по меньшей мере одной дополнительной конструкцией IL15.

20. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества конструкции IL15 по любому из пп. 1-16.

21. Способ по п. 20, где рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак почки, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, рак кожи, мезотелиому, лимфому, лейкоз, миелому и саркому.

22. Способ по п. 20, где конструкцию IL15 вводят в комбинации с другим терапевтическим агентом.

23. Способ по п. 22, где терапевтический агент представляет собой агент иммунной контрольной точки.

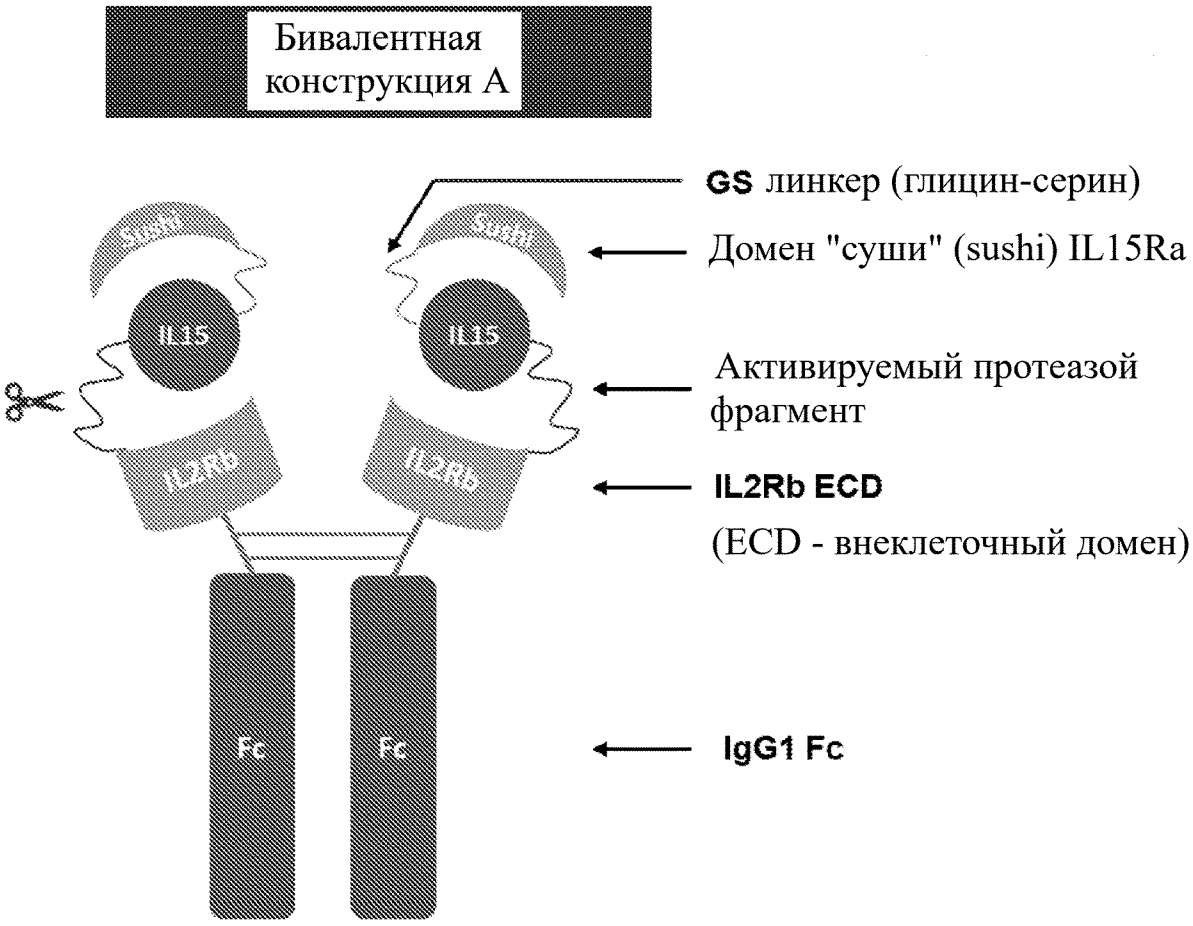
24. Способ по п. 23, где агент иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM3, LAG-3, OX40 или TIGIT.

25. Способ повышения выживаемости иммунной клетки, включающий введение конструкции IL15 по любому из пп. 1-18 до, во время или после введения эффективного количества иммунных клеток пациенту.

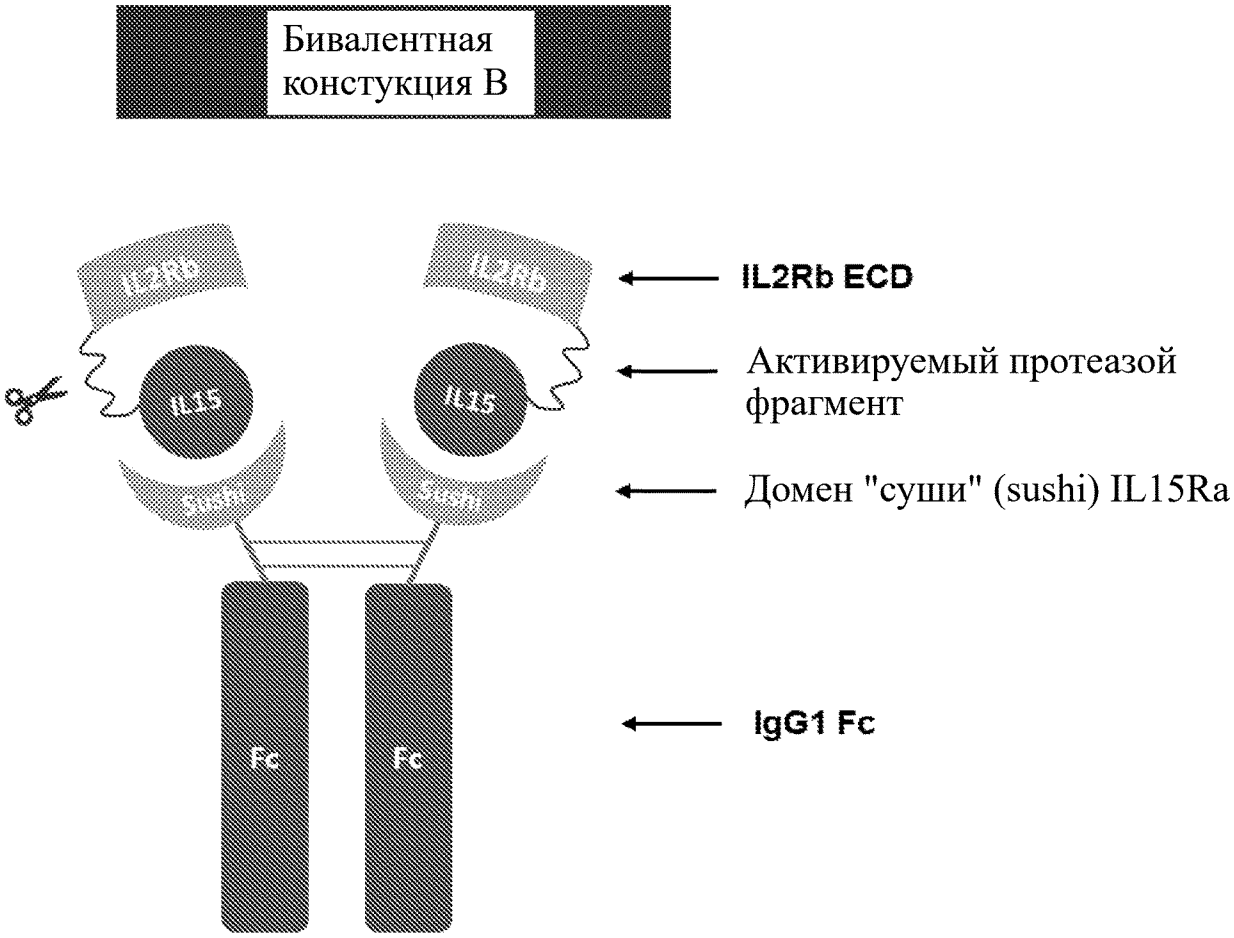
26. Способ по п. 25, где иммунная клетка экспрессирует химерный рецептор антигена (CAR).

27. Способ по п. 26, где иммунная клетка представляет собой NK-клетку (естественная клетка-киллер).

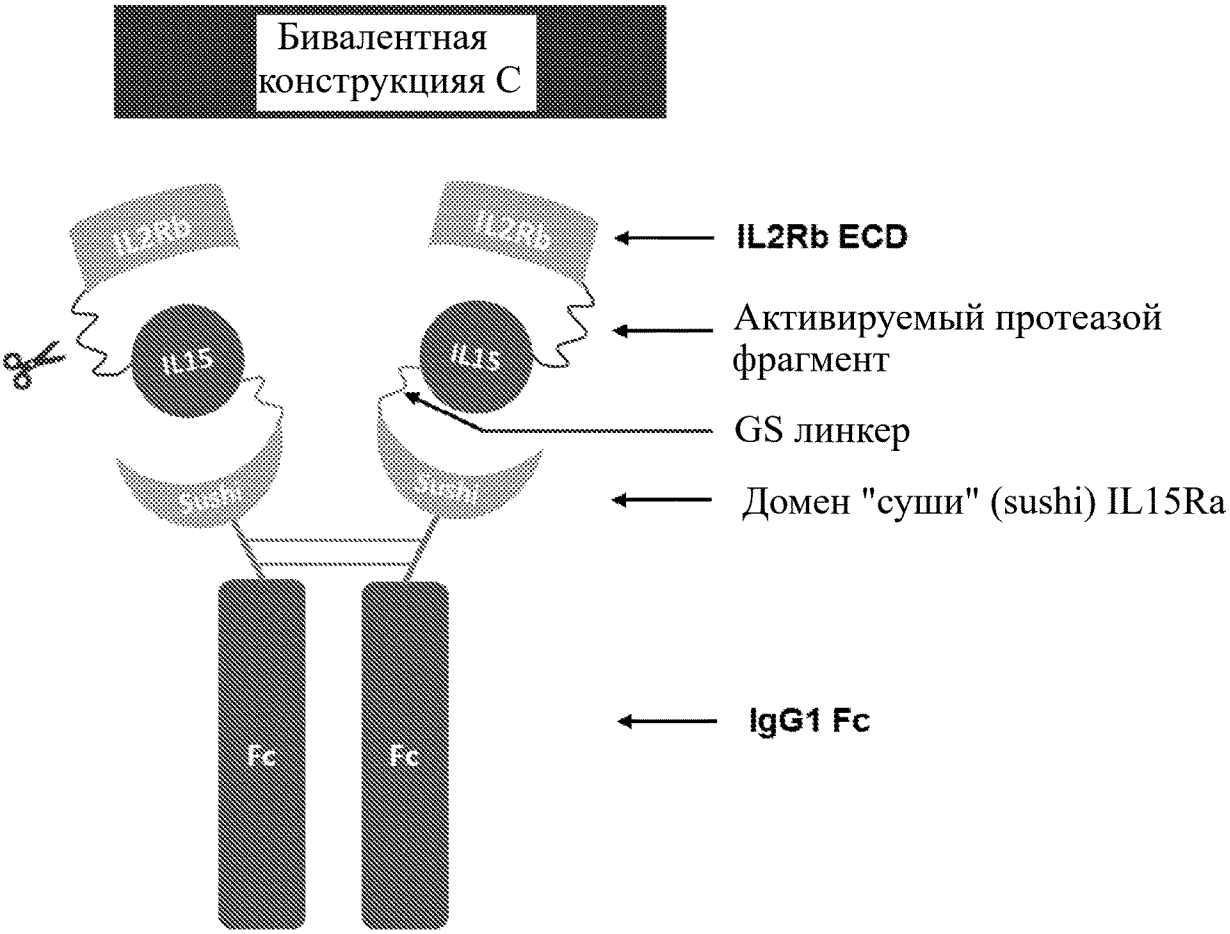
28. Способ по п. 26, где иммунная клетка представляет собой Т-клетку.


Бивалентная конструкция А
GS линкер (глицин-серин)
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
Активируемый протеазой фрагмент
IL2Rb ECD
(ECD - внеклеточный домен)
IgG1 Fc
Sushi
IL15
IL2Rb
Fc

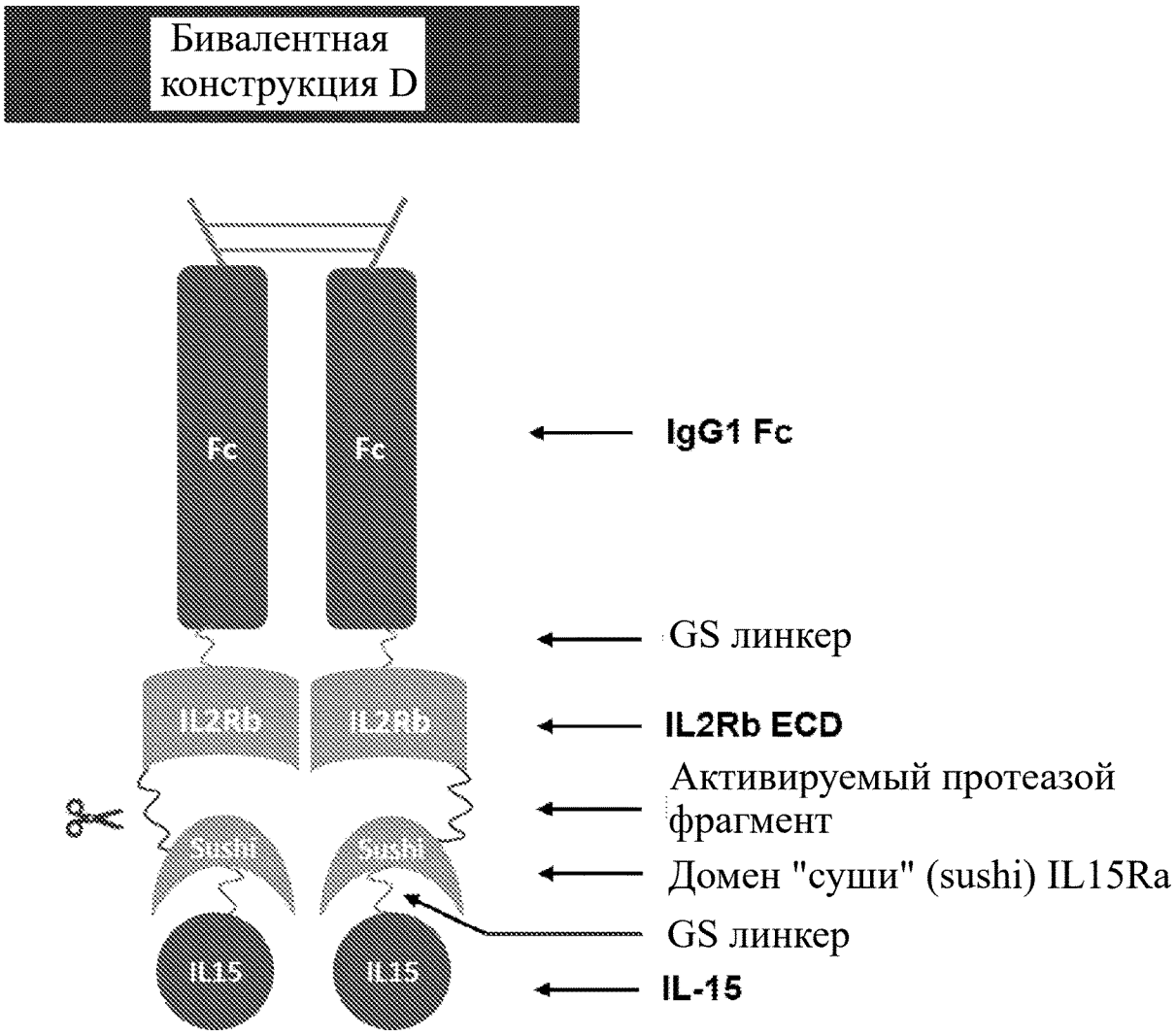
Фиг. 1


Бивалентная
констукция B
IL2Rb
IL2Rb
IL15
IL15
Sushi
Sushi
Fc
Fc
IL2Rb ECD
Активируемый протеазой фрагмент
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
IgG1 Fc

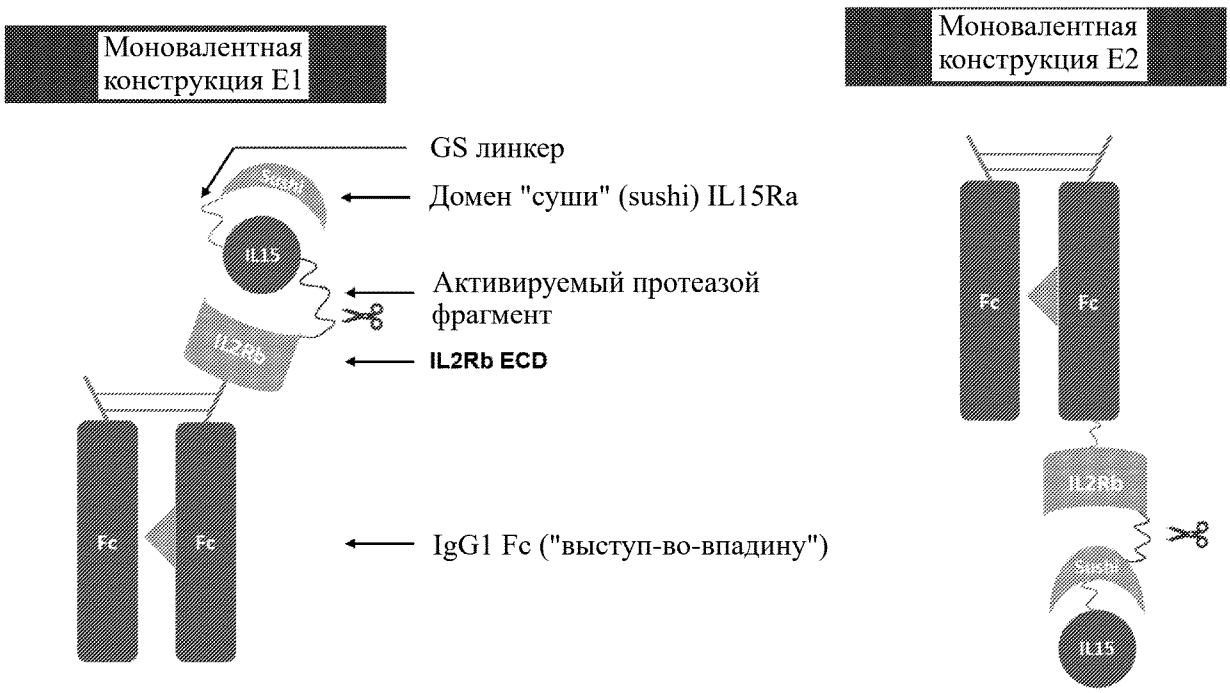
Фиг. 2


Бивалентная конструкцияя С
IL2Rb
IL2Rb
IL15
IL15
Sushi
Sushi
Fc
Fc
IL2Rb ECD
Активируемый протеазой фрагмент
GS линкер
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
IgG1 Fc

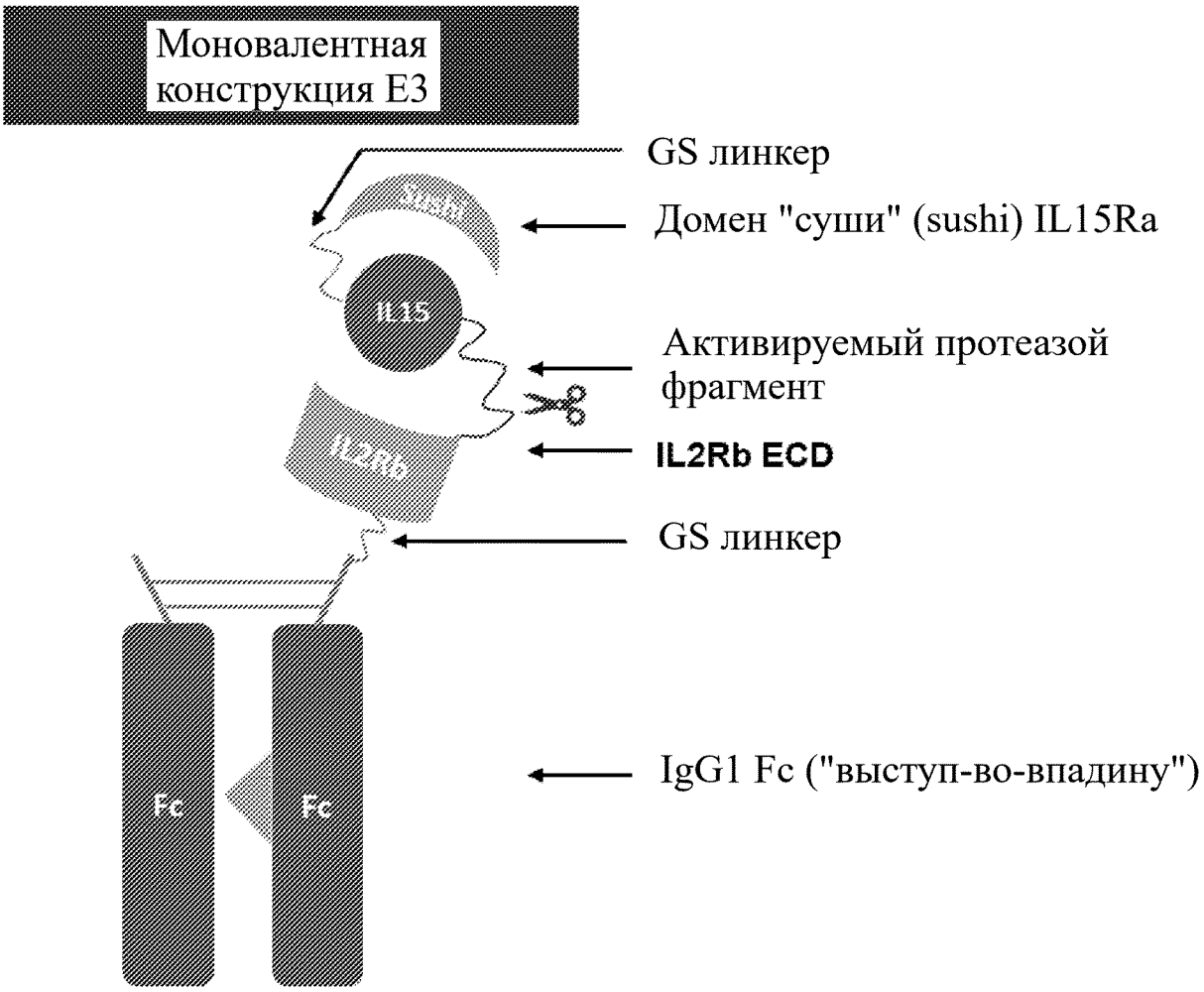
Фиг. 3


Бивалентная конструкция D
Fc
Fc
IgG1 Fc
GS линкер
IL2Rb
IL2Rb
IL2Rb ECD
Активируемый протеазой фрагмент
Sushi
Sushi
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
GS линкер
IL15
IL15
IL-15

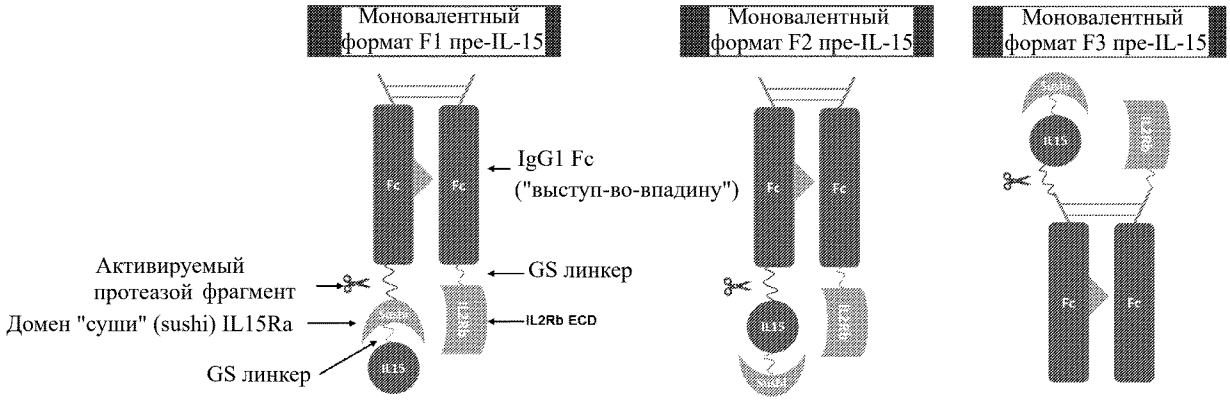
Фиг. 4


Моновалентная конструкция E1
Моновалентная конструкция E2
GS линкер
Sushi
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
IL15
Активируемый протеазой фрагмент
IL2Rb
IL2Rb ECD
Fc
Fc
IgG1 Fc ("выступ-во-впадину")
Fc
Fc
IL2Rb
Sushi
IL15

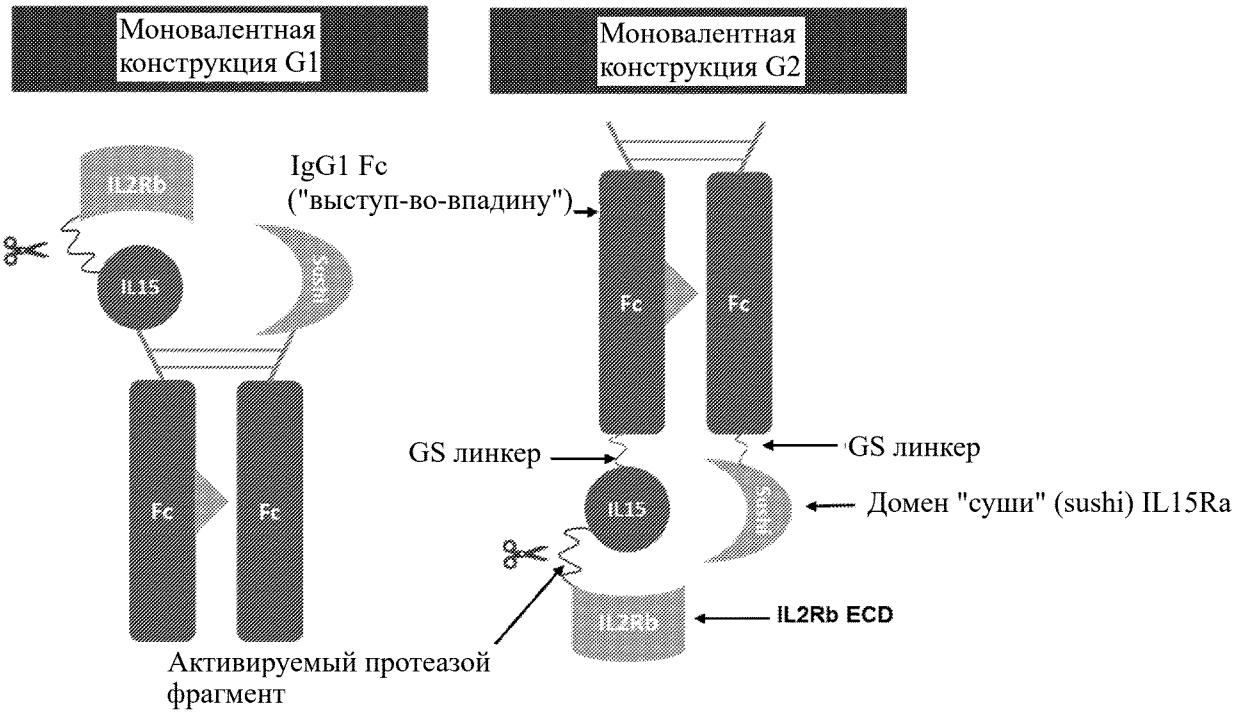
Фиг. 5


Моновалентная конструкция E3
GS линкер
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
Активируемый протеазой фрагмент
IL2Rb ECD
GS линкер
IgG1 Fc ("выступ-во-впадину")
Sushi
IL15
IL2Rb
Fc
Fc

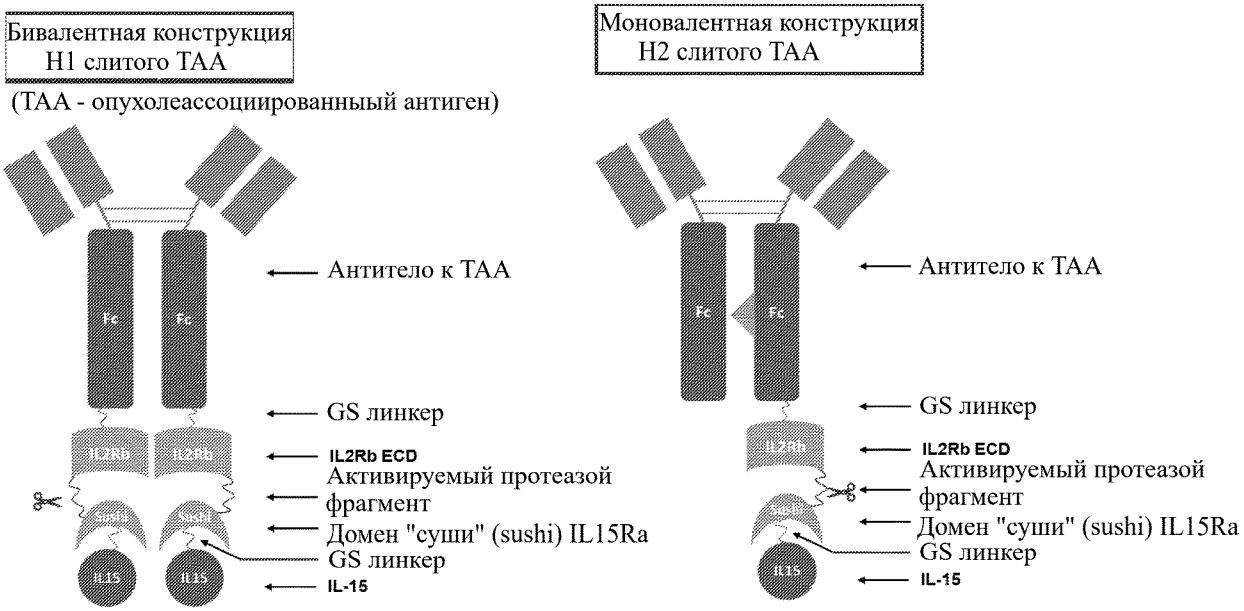
Фиг. 6


Моновалентный формат F1 пре-IL-15
Моновалентный формат F2 пре-IL-15
Моновалентный формат F3 пре-IL-15
IgG1 Fc ("выступ-во-впадину")
GS линкер
IL2Rb ECD
Активируемый протеазой фрагмент
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
GS линкер
Fc
Fc
IL15
IL2Rb

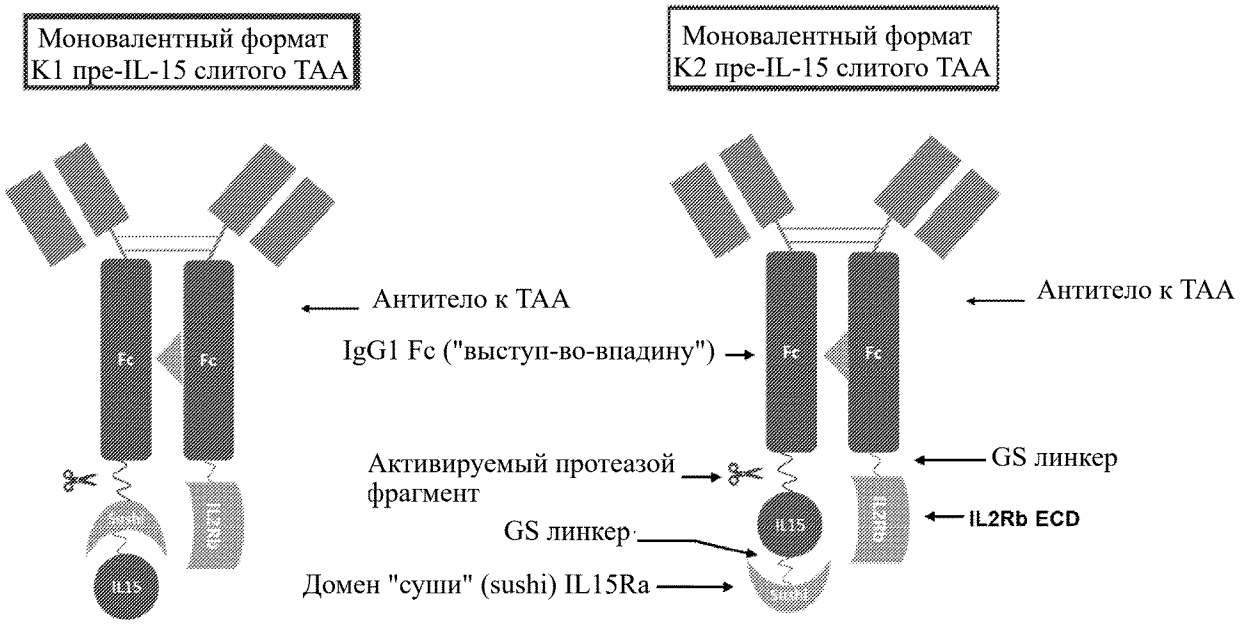
Фиг. 7


Моновалентная конструкция G1
Моновалентная конструкция G2
IL2Rb
IL15
sushi
Fc
Fc
IgG1 Fc ("выступ-во-впадину")
GS линкер
GS линкер
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
IL2Rb ECD
Активируемый протеазой фрагмент

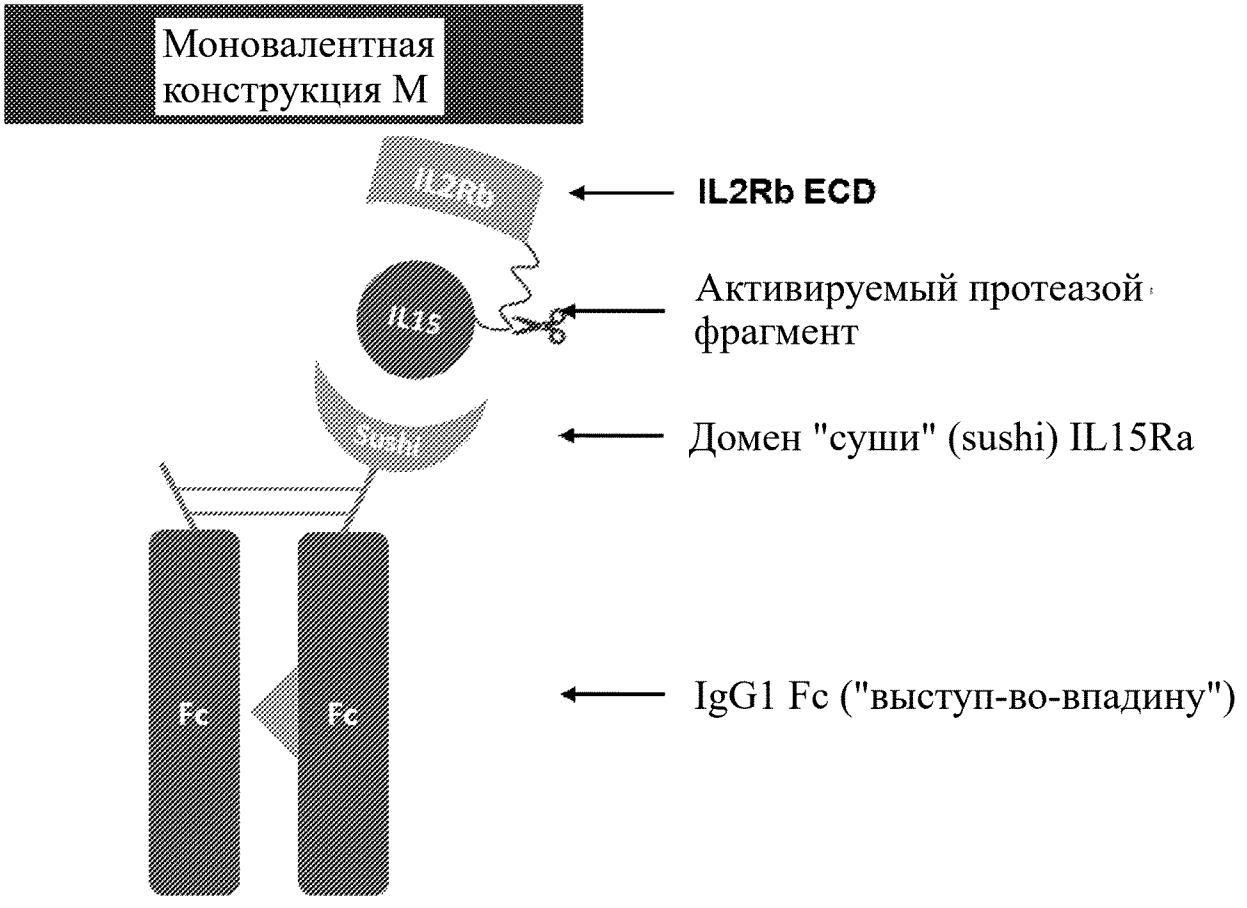
Фиг. 8


Бивалентная конструкция H1 слитого TAA
(TAA - опухолеассоциированныый антиген)
Моновалентная конструкция H2 слитого TAA
Антитело к TAA
GS линкер
IL2Rb ECD
Активируемый протеазой фрагмент
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
GS линкер
IL-15

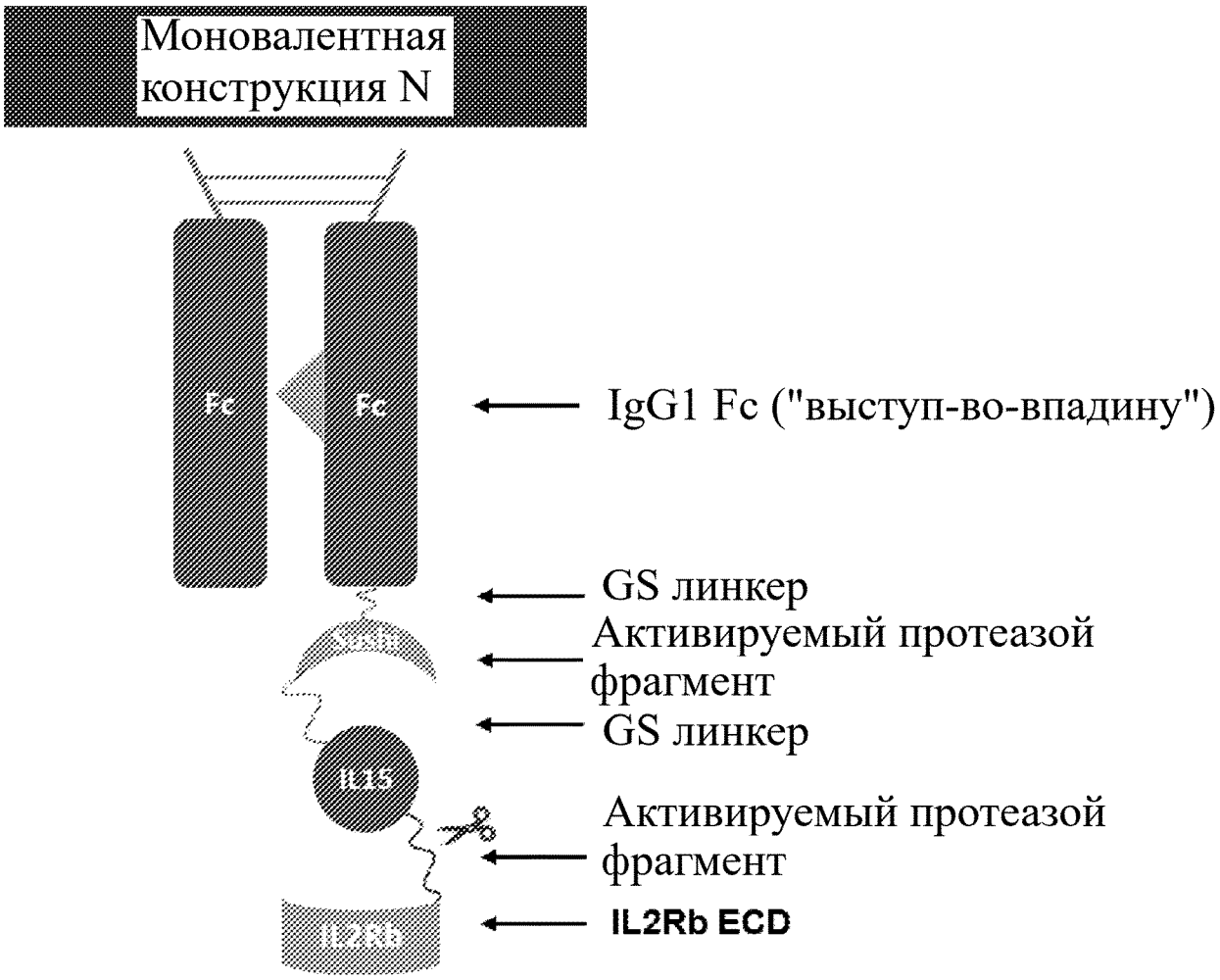
Фиг. 9


Моновалентный формат K1 пре-IL-15 слитого TAA
Моновалентный формат K2 пре-IL-15 слитого TAA
Антитело к TAA
IgG1 Fc ("выступ-во-впадину")
Активируемый протеазой фрагмент
GS линкер
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
IL2Rb ECD
Fc
IL15

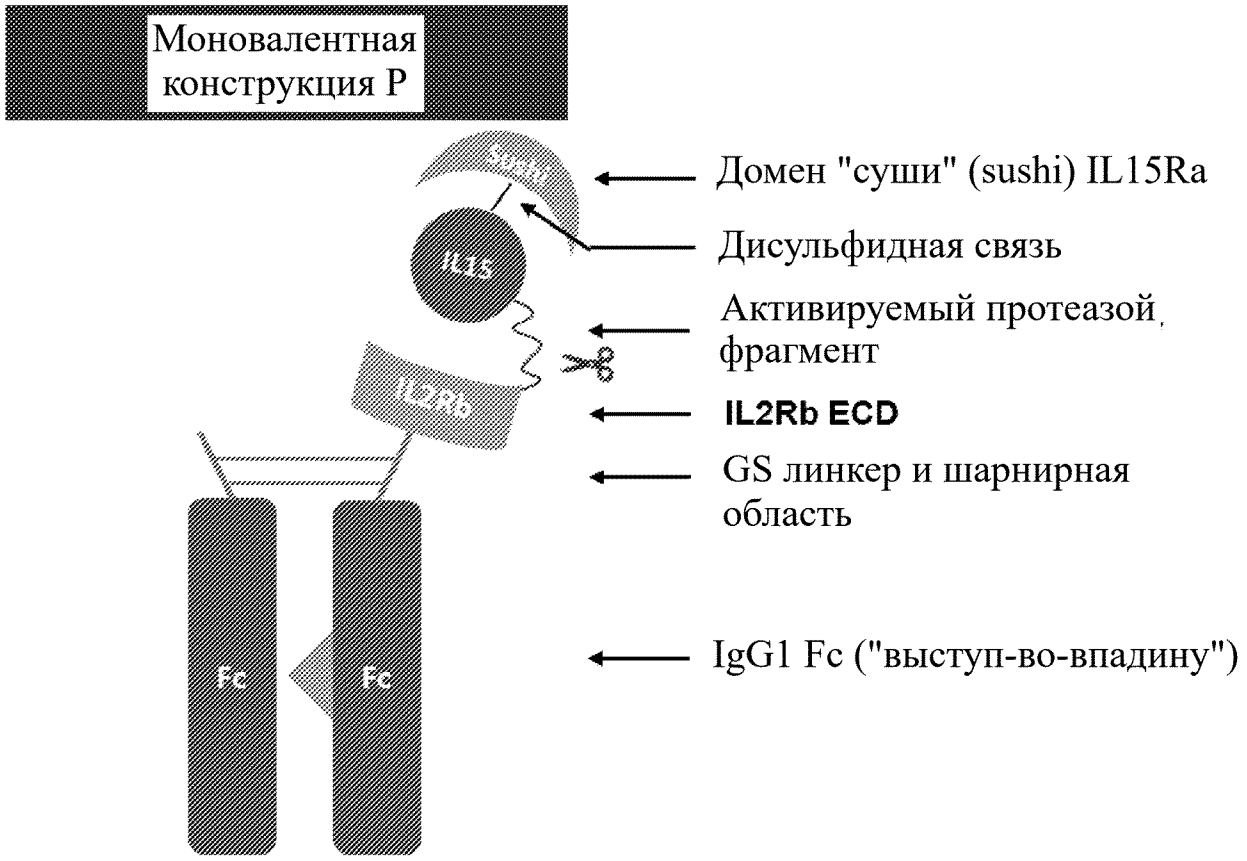
Фиг. 10


Моновалентная конструкция M
IL2Rb
IL2Rb ECD
IL15
Активируемый протеазой фрагмент
Sushi
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
Fc
IgG1 Fc ("выступ-во-впадину")

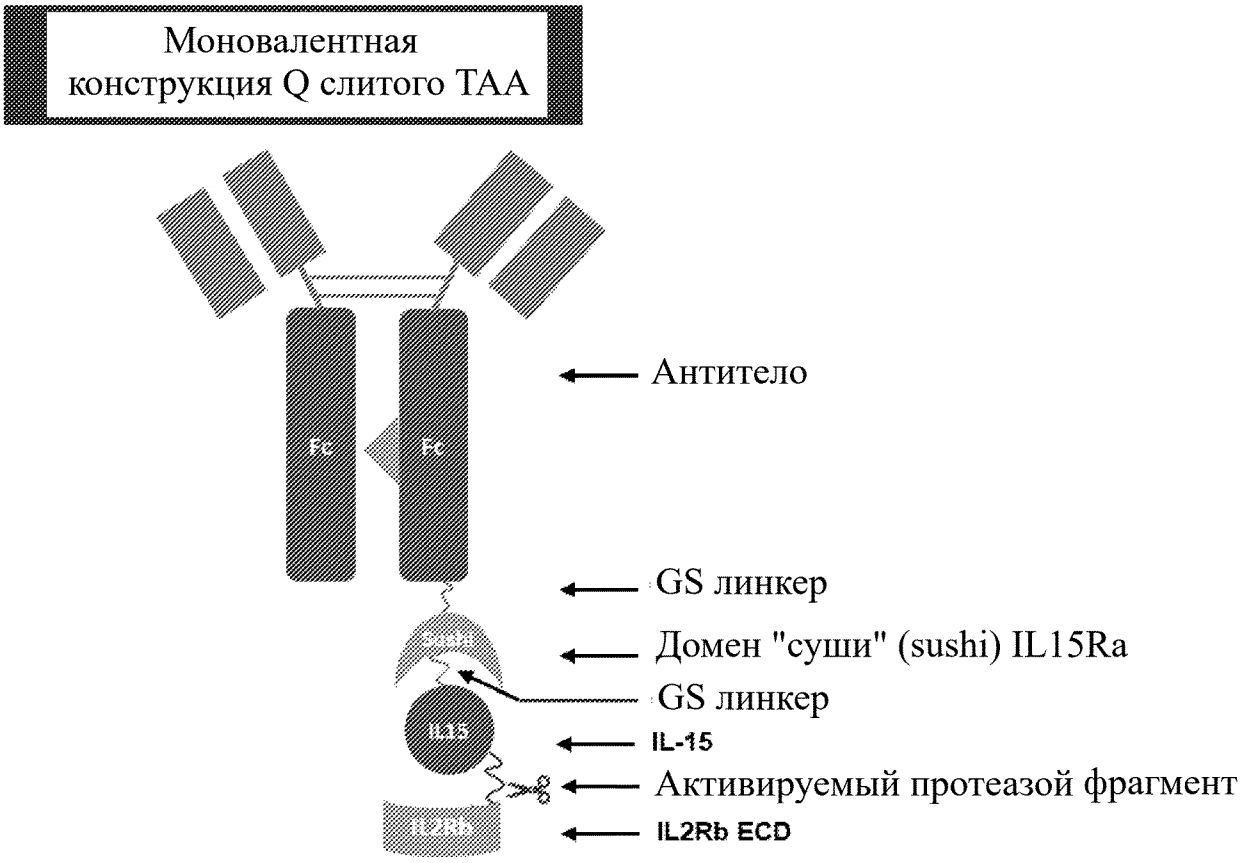
Фиг. 11


Моновалентная конструкция N
Fc
Fc
IgG1 Fc ("выступ-во-впадину")
GS линкер
Активируемый протеазой фрагмент
GS линкер
IL15
Активируемый протеазой фрагмент
IL2Rb
IL2Rb ECD

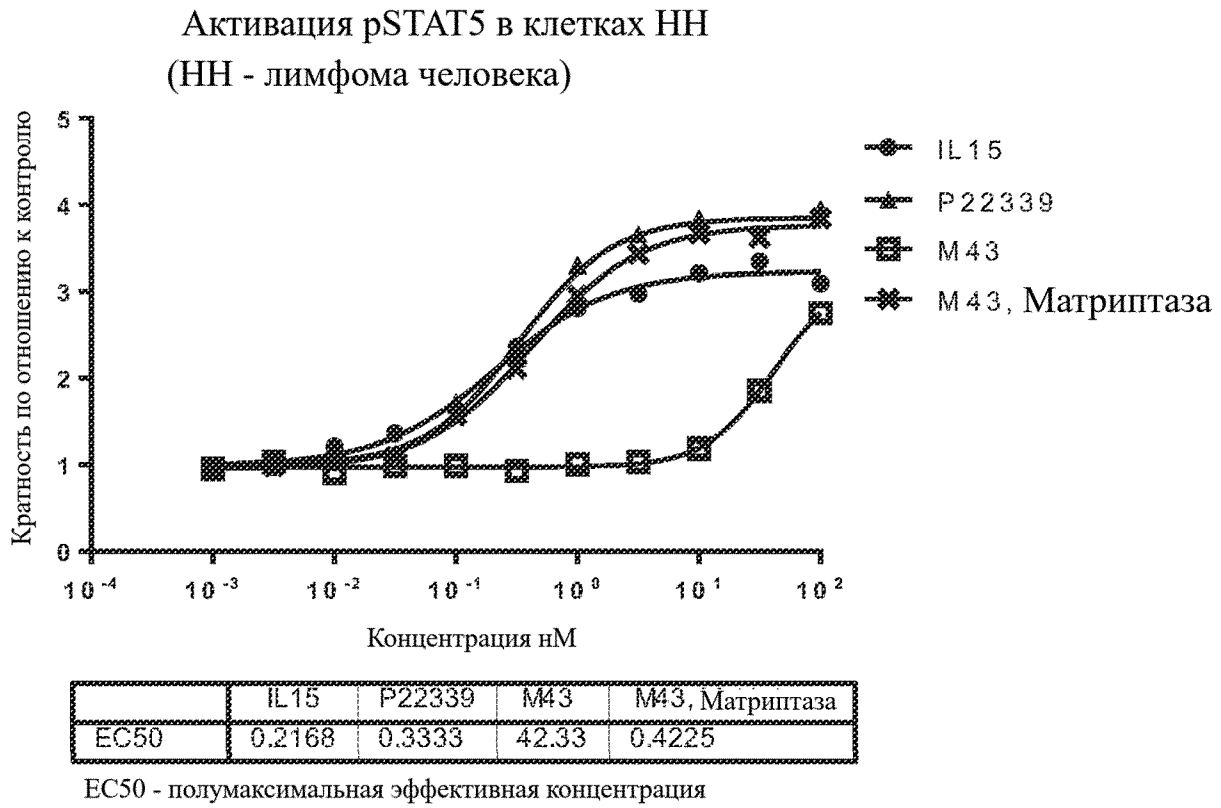
Фиг. 12


Моновалентная конструкция P
Sushi
IL15
IL2Rb
Fc
Fc
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
Дисульфидная связь
Активируемый протеазой фрагмент
IL2Rb ECD
GS линкер и шарнирная область
IgG1 Fc ("выступ-во-впадину")

Фиг. 13


Моновалентная конструкция Q слитого TAA
Fc
Fc
Sushi
IL15
IL2Rb
Антитело
GS линкер
Домен "суши" (sushi) IL15Ra
GS линкер
IL-15
Активируемый протеазой фрагмент
IL2Rb ECD

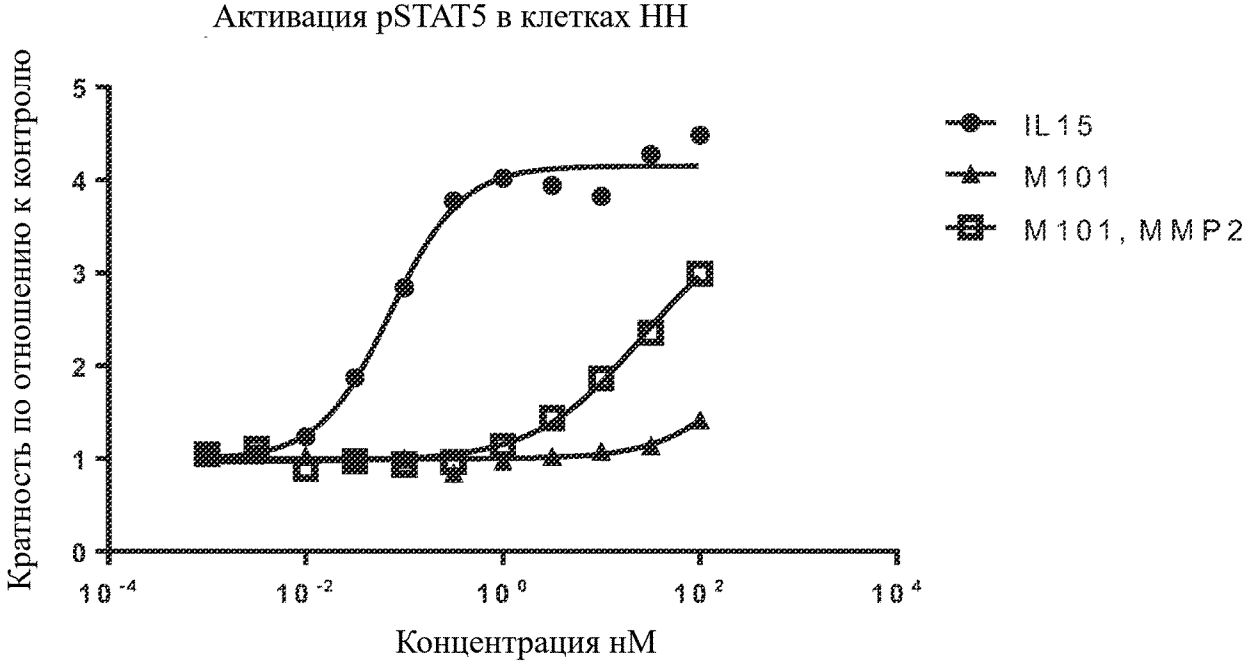
Фиг. 14



	IL15	P22339	M43	M43, Матриптаза
EC50	0.2168	0.3333	42.33	0.4225

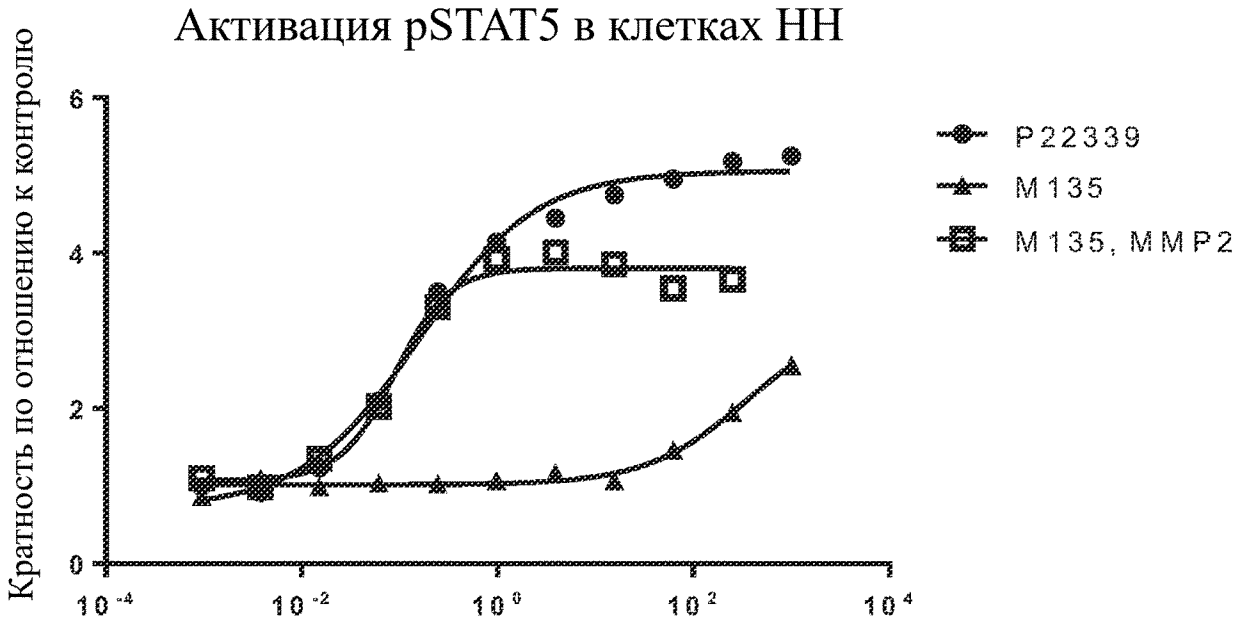
EC50 - полумаксимальная эффективная концентрация

Фиг. 15



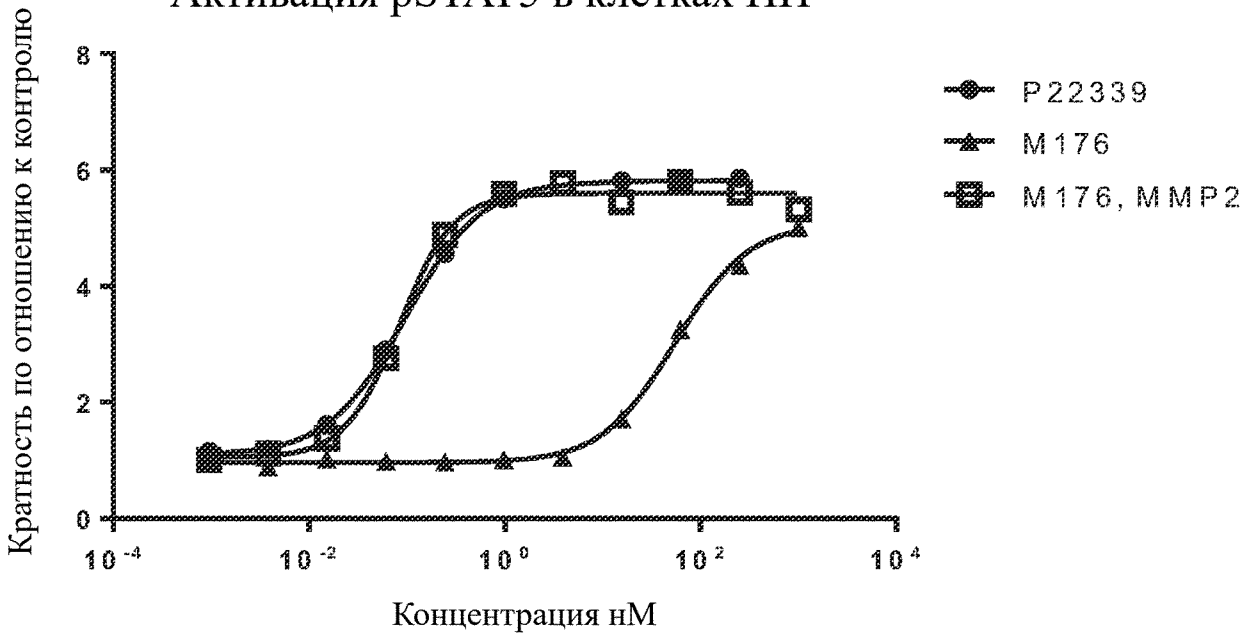
	IL15	M101	M101, MMP2
EC50	0.07222	371.1	26.28

Фиг. 16



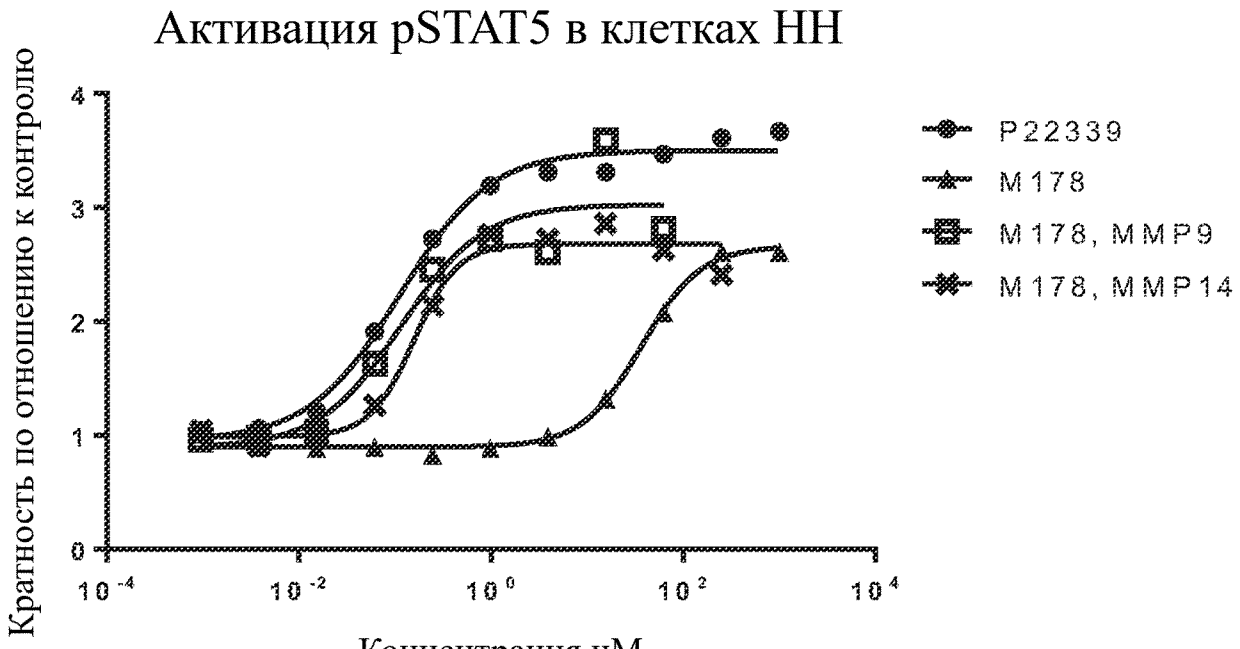
	P22339	M135	M135, MMP2
EC50	0.1570	356.8	0.08893

Фиг. 17



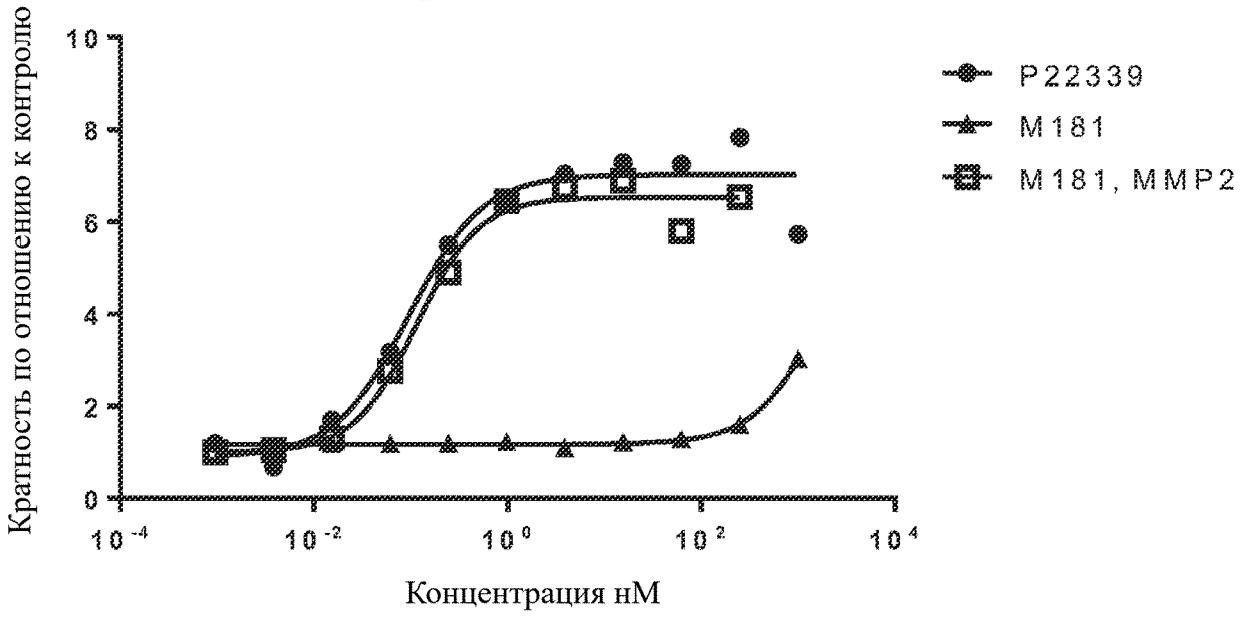
	P22339	M176	M176, MMP2
EC50	0.09585	54.62	0.08381

Фиг. 18



	P22339	M178	M178, MMP9	M178, MMP14
EC50	0.1109	36.59	0.1155	0.1573

Фиг. 19

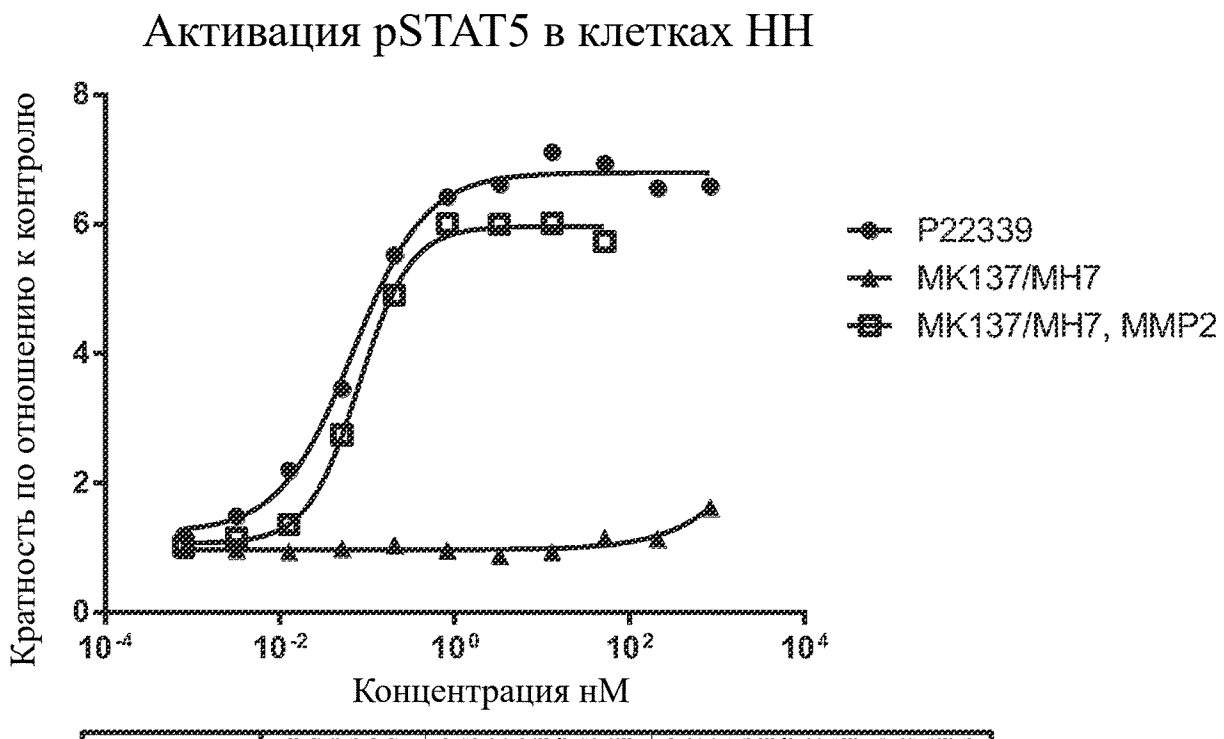


	P22339	M181	M181, MMP2
EC50	0.09540	~ 2283	0.1146

Фиг. 20

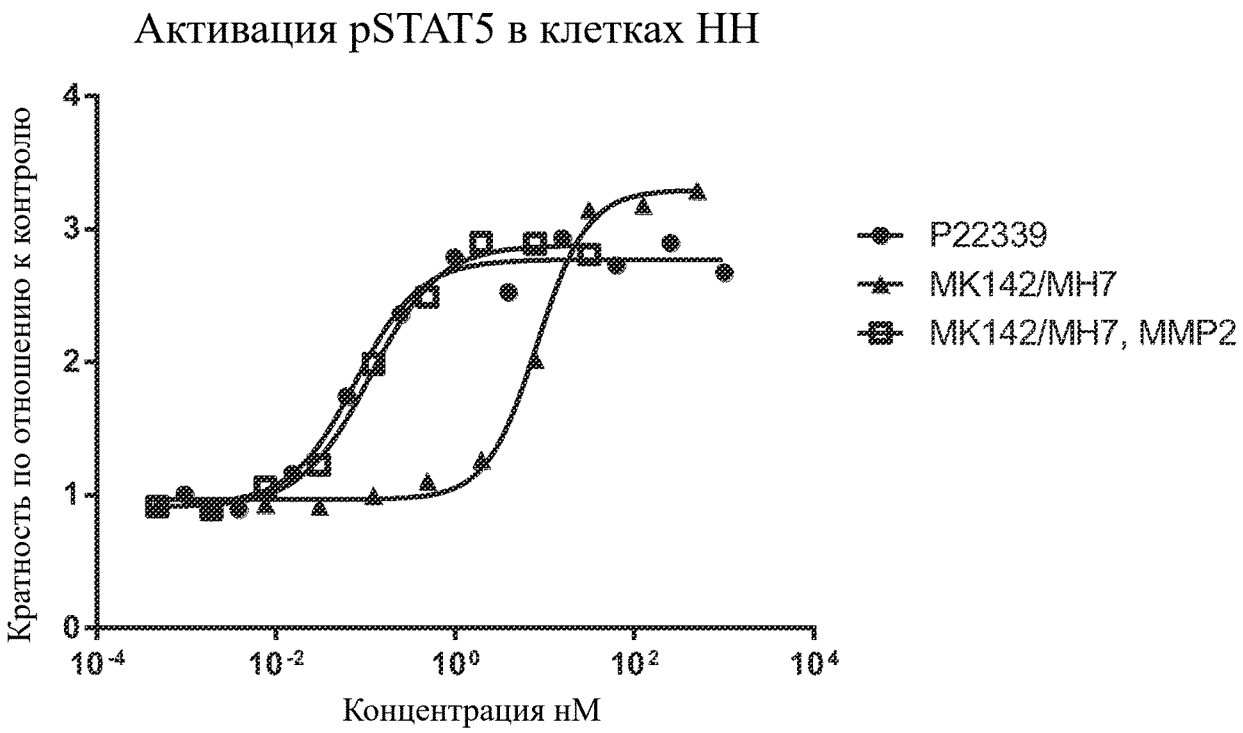
	P22339	MK107/MH2	MK107/MH2, MMP2
EC50	0.1023	68.71	0.2396

Фиг. 21



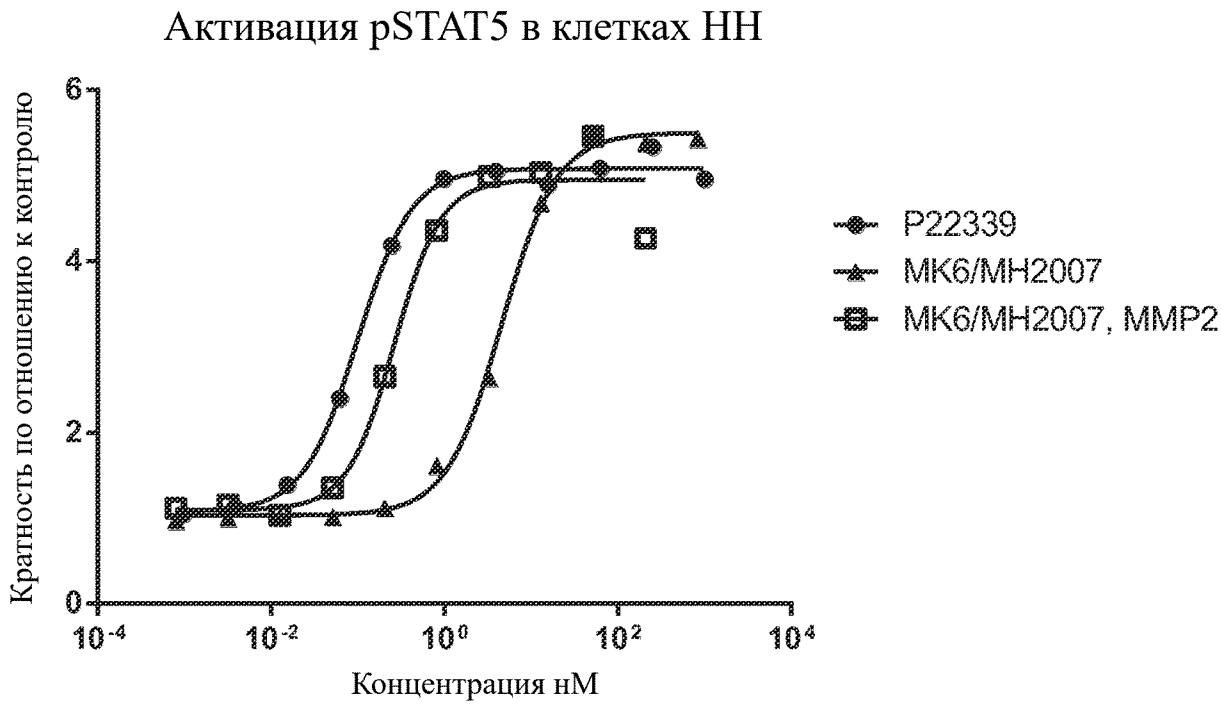
	P22339	MK137/MH7	MK137/MH7, MMP2
EC50	0.06808	~ 13076	0.08043

Фиг. 22



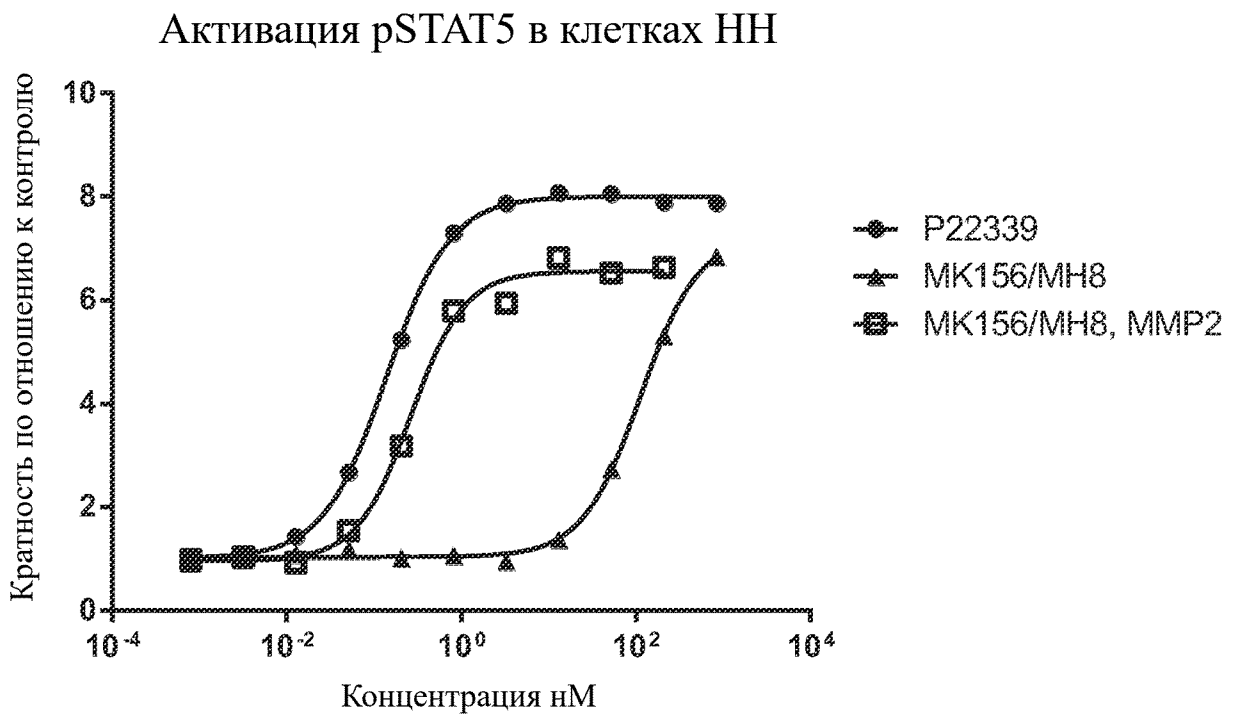
	P22339	MK142/MH7	MK142/MH7, MMP2
EC50	0.07715	8.172	0.1129

Фиг. 23



	P22339	MK6/MH2007	MK6/MH2007, MMP2
EC50	0.09927	4.581	0.2620

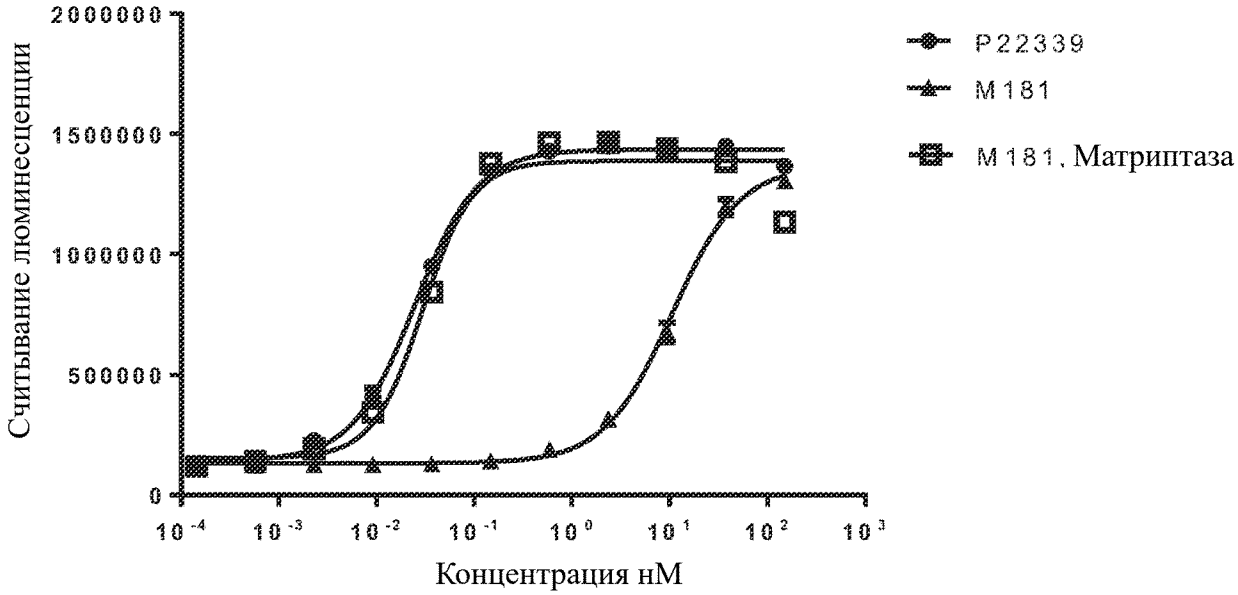
Фиг. 24



	P22339	MK156/MH8	MK156/MH8, MMP2
EC50	0.1380	113.1	0.2627

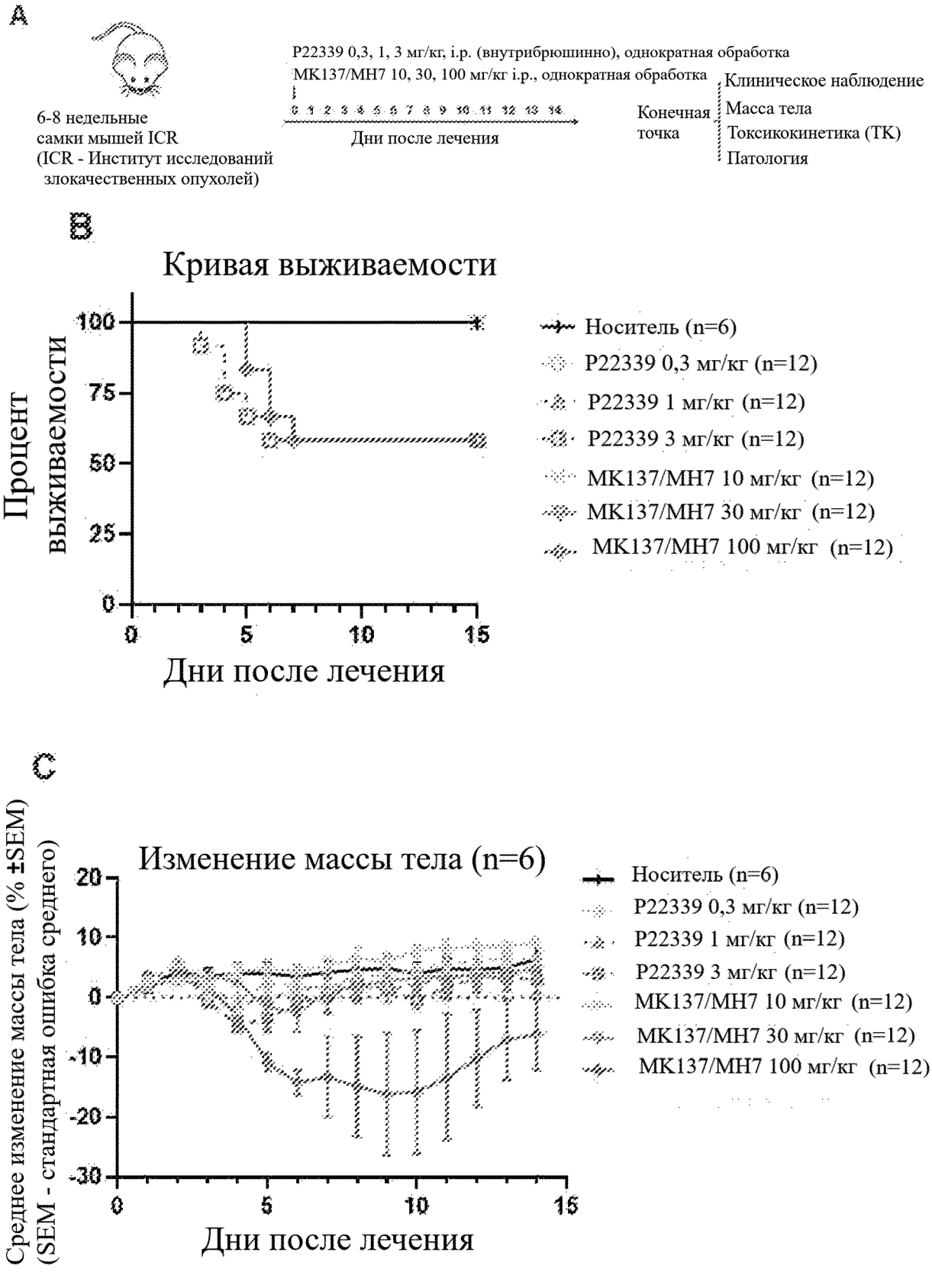
Фиг. 25

Пролиферация клеток M-07e



	P22339	M181	M181,Матриптаза
EC50	0.02457	10.52	0.02963

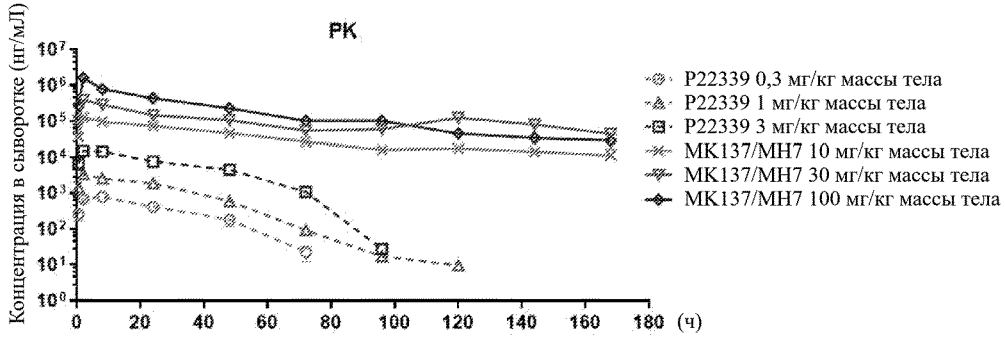
Фиг. 26


A
6-8 недельные
самки мышей ICR
(ICR - Институт исследований
злокачественных опухолей)
P22339 0,3, 1, 3 мг/кг, i.p. (внутрибрюшинно), однократная обработка
MK137/MH7 10, 30, 100 мг/кг i.p., однократная обработка
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
Дни после лечения
Конечная точка
Клиническое наблюдение
Масса тела
Токсикокинетика (ТК)
Патология
B
Кривая выживаемости
Процент выживаемости
100
75
50
25
0
0
5
10
15
Дни после лечения
Носитель (n=6)
P22339 0,3 мг/кг (n=12)
P22339 1 мг/кг (n=12)
P22339 3 мг/кг (n=12)
MK137/MH7 10 мг/кг (n=12)
MK137/MH7 30 мг/кг (n=12)
MK137/MH7 100 мг/кг (n=12)
C
Изменение массы тела (n=6)
Среднее изменение массы тела (% ±SEM)
(SEM - стандартная ошибка среднего)
20
10
0
-10
-20
-30
0
5
10
15
Дни после лечения
Носитель (n=6)
P22339 0,3 мг/кг (n=12)
P22339 1 мг/кг (n=12)
P22339 3 мг/кг (n=12)
MK137/MH7 10 мг/кг (n=12)
MK137/MH7 30 мг/кг (n=12)
MK137/MH7 100 мг/кг (n=12)

Фиг. 27A-C

При максимальном переносимом уровне дозы Смакс (максимальная концентрация) и экспозиция MK137/MH7 были в 53 и 9 выше, чем P22339 у мышей ICR с точки зрения соответствующей концентрации IL-15
(Смакс - максимальная концентрация)

A



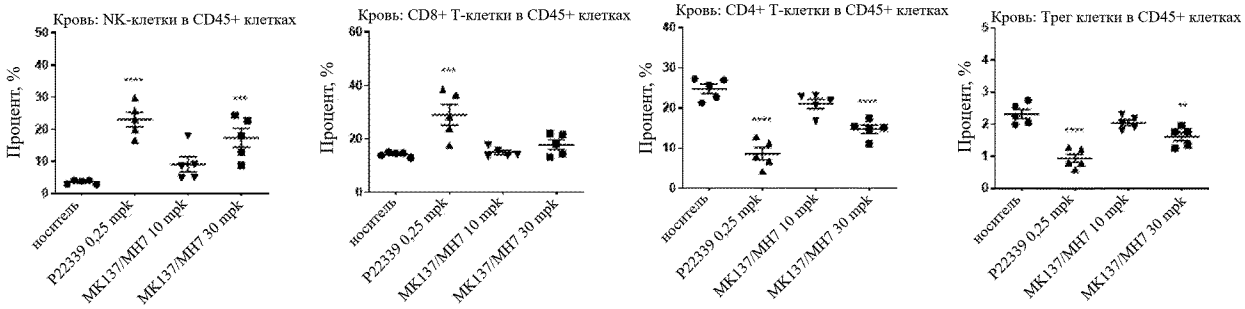
B

Группа	Доза (mpk)	T1/2 (часы)	Тмакс (часы)	Смакс (нГ/мЛ)	Молярная концентрация IL15 Cmax (нМ)	AUC_{last} (ч*нг/мЛ)	AUC_{inf} (ч*нг/мЛ)
MK137/MH7	10	74.7	2	130314	1303.14	6001829	7213013
	30	78.8	2	384239	3842.39	18044648	20116950
	100	77.1	2	1605845	16058.45	35046061	38271011
P22339	0.3	11.4	2	782	16.78	23065	23434
	1	12.5	2	3404	72.12	91841	92014
	3	6.53	2	15079	319.47	482843	483103

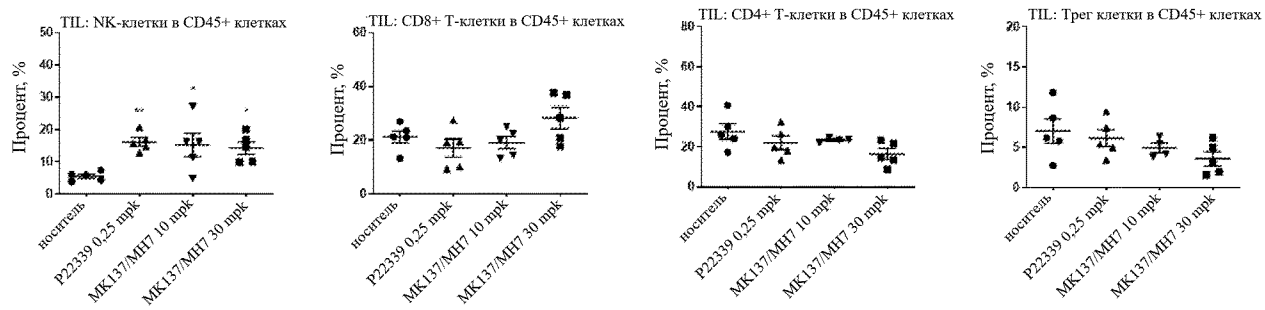
mpk - мг/кг массы тела
T1/2 - период полувыведения
Тмакс - время достижения максимальной концентрации
AUC - площадь под кривой "концентрация - время"
AUC_{last} - AUC в интервале времени от 0 до момента отбора последней пробы
AUC_{inf} - AUC в интервале времени от нуля до бесконечности

Фиг. 28A-B

A) Кровь

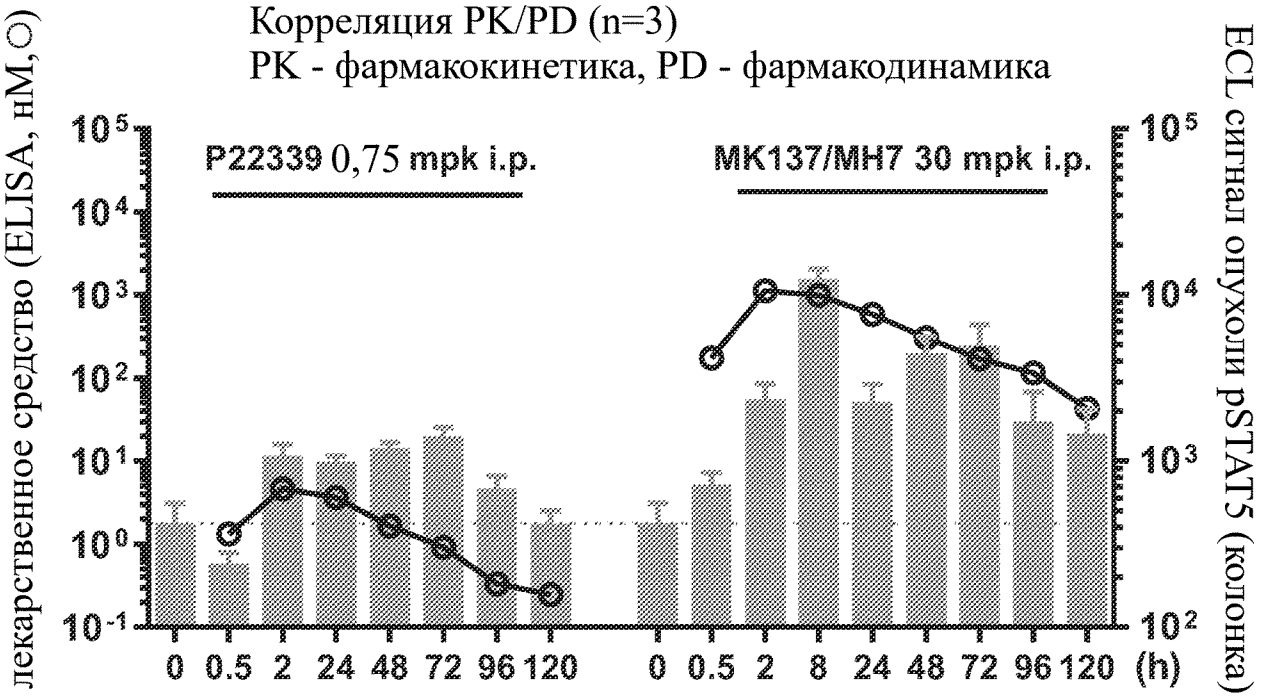


B) Опухоль



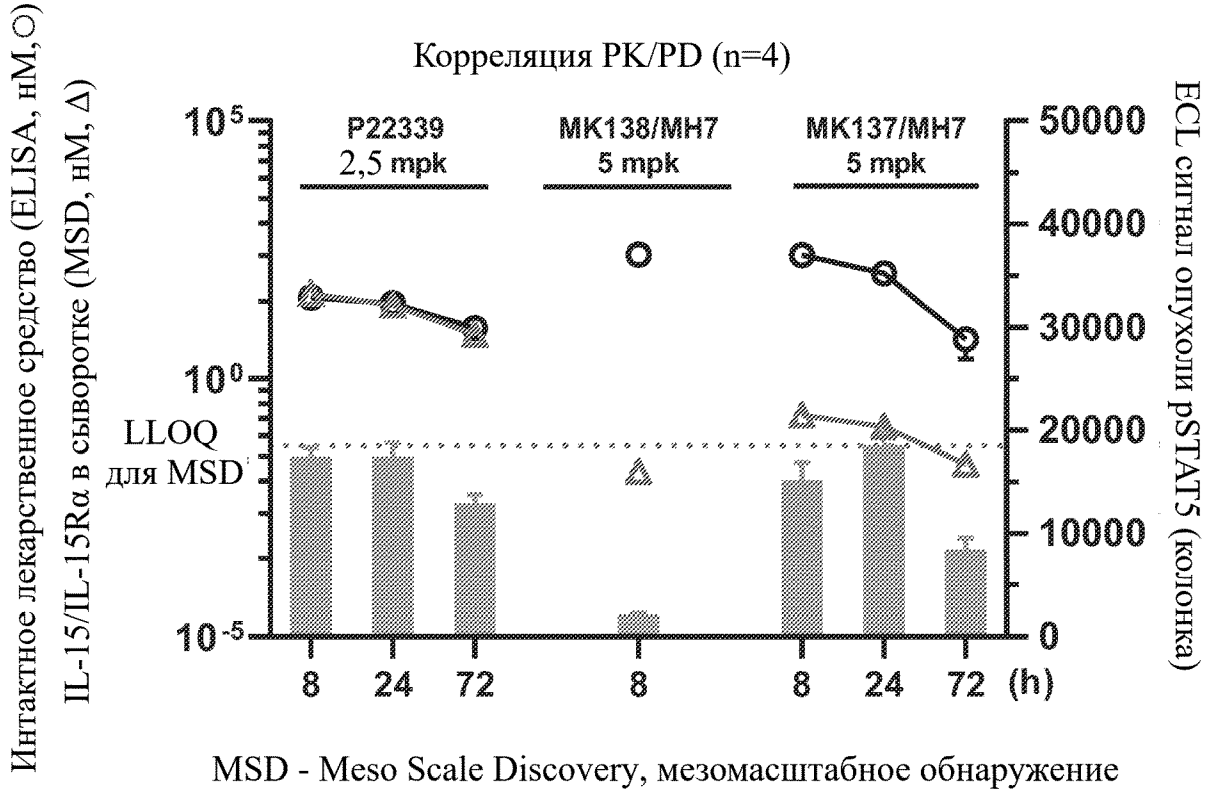
TIL - инфильтрующие опухоли лимфоциты
mpk - мг/кг массы тела

Фиг. 29A-B



ELISA - иммуноферментный анализ
mpk - мг/кг массы тела
i.p. - внутрибрюшинно
ECL - электрохемилюминесценция

Фиг. 30



MSD - Meso Scale Discovery, мезомасштабное обнаружение
LLOQ - нижний предел количественного обнаружения
mpk - мг/кг массы тела

Фиг. 31